Leitlinienprogramm Onkologie

# Leitlinienreport S3-Leitlinie Prostatakarzinom

Version 8.0 – Juli 2025

AWMF-Registernummer: 043-022OL

**Leitlinienreport**

DKG Krebsgesellschaft | Deutsche Krebshilfe Helfen. Forschen. Informieren. | AWMF

# Inhaltsverzeichnis


1. Informationen zum Leitlinienreport ..... 4

1.1. Autoren des Leitlinienreports ..... 4

1.2. Herausgeber ..... 4

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie ..... 4

1.4. Finanzierung der Leitlinie ..... 4

1.5. Kontakt ..... 4

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports ..... 4

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie ..... 4

1.8. Abkürzungsverzeichnis ..... 6

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie ..... 7

2.1. Adressaten ..... 7

2.2. Zielsetzung ..... 7

2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren ..... 7

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe ..... 8

3.1. Koordination und Redaktion ..... 8

3.2. Steuergruppe der Leitlinie ..... 8

3.3. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren ..... 8

3.4. Patientenbeteiligung ..... 12

3.5. Arbeitsgruppen ..... 12

3.6. Methodische Begleitung ..... 15

4. Fragestellungen und Gliederung ..... 15

5. Methodisches Vorgehen ..... 18

5.1. Leitliniensynopse ..... 18

5.2. Systematische Recherchen ..... 18

5.2.1. AG Aktive Überwachung ..... 19

5.2.2. AG Bildgebung ..... 21
5.2.3. AG Brachytherapie ..... 26
5.2.4. AG Früherkennung, Stadieneinteilung & Staging ..... 29
5.2.5. AG Pathologie ..... 43
5.2.6. AG Perkutane Strahlentherapie ..... 53
5.2.7. AG Radikale Prostatektomie ..... 65
5.2.8. Übergreifende Suche ..... 68
5.3. Schema der Evidenzklassifikation ..... 73
5.4. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung ..... 74
5.4.1. Schema der Empfehlungsgraduierung ..... 74
5.4.2. Festlegung des Empfehlungsgrades ..... 74
5.4.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz ..... 74
6. Ableitung der Qualitätsindikatoren ..... 76
7. Reviewverfahren und Verabschiedung ..... 76
8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten ..... 76
9. Verbreitung und Implementierung ..... 77
10. Tabellenverzeichnis ..... 78
11. Anhang ..... 79
11.1. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen ..... 79
Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten ..... 79
11.2. Ergebnisse der Konsultationsphase ..... 106
11.3. Evidenzaufbereitung ..... 106
12. Literatur ..... 107

# 1. Informationen zum Leitlinienreport

## 1.1. Autoren des Leitlinienreports

Autorinnen des Leitlinienreports sind Dr. Julia Lackner und Dr. Stefanie Schmidt. Beide sind Mitarbeiterinnen von UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin.

## 1.2. Herausgeber

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

## 1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.

## 1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

## 1.5. Kontakt

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

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

## 1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Leitlinienreport 8.0, [2025], AWMF Registernummer: 043-022OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.8.0.html, (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

## 1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Dieser Leitlinienreport beschreibt die Methodik, die zur Erstellung der Leitlinie angewendet wurde. Weitere Dokumente zur Leitlinie sind die Folgenden:

- Langversion der Leitlinie

- Kurzversion der Leitlinie
- Evidenztabellen zur Leitlinie
- Patientenleitlinie "Früherkennung von Prostatakrebs"
- Patientenleitlinie: “Prostatakrebs 1 - Lokal begrenztes Prostatakarzinom“
- Patientenleitlinie "Prostatakrebs 2 - Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom"
- Englische Übersetzung der Leitlinie (geplant)

Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Leitlinienprogramm Onkologie (http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/)
- AWMF (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-022OL)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/



# 1.8. Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Erläuterung |
|---|---|
| ADT | Androgendeprivationstherapie |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. |
| CRPC | kastrationsresistentes Prostatakarzinom |
| CT | Computertomographie |
| HDR | high dose rate |
| DGU | Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. |
| DKG | Deutsche Krebsgesellschaft e. V. |
| DKH | Deutsche Krebshilfe e. V. |
| IGRT | bildgesteuerte Radiotherapie |
| IMRT | intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| LDR | low dose rate |
| LoE | Evidenzlevel (*Level of Evidence*) |
| mCRPC | metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom |
| mHSPC | metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| PCa | Prostatakarzinom |
| PSA | prostataspezifisches Antigen |
| PSMA PET-CT | prostataspezifische Membranantigen Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie |
| RCT | randomisierte kontrollierte Studie |

# 2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

## 2.1. Adressaten

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

## 2.2. Zielsetzung

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

Betroffene und Behandelnde sollen durch die Leitlinie bei der Entscheidung über Früherkennungsmaßnahmen unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung bei der Früherkennung sicherzustellen. Es ist weiterhin die Aufgabe der Leitlinie, dem Mann (mit Verdacht auf Prostatakarzinom oder nachgewiesenem Prostatakarzinom) angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für die lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankung als auch bei Vorliegen eines Rezidivs oder von Fernmetastasen.

Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit Prostatakarzinom gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden. Durch die Implementierung leitliniengerechter Behandlung sollen unerwünschte Folgen der Prostatakarzinombehandlung minimiert werden. Kurz- und Langzeitfolgen, insbesondere die Rate an Patienten mit erektiler Dysfunktion, Inkontinenz und Darmschädigung (u. a. Proktitis) sollen für jedes primäre Behandlungsverfahren minimiert werden.

## 2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie wurde im Juni 2025 letztmalig inhaltlich überarbeitet. Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, maximal 5 Jahre (bis Mai 2030). Sollten zwischenzeitlich relevante Änderungen notwenig sein, können diese in Form eines Amendments zu dieser Leitlinie publiziert werden. Sollten größere Änderungen notwendig sein, behält die Leitliniengruppe es sich vor, bestimmte Leitlinienkapitel auch kurzfristig zu ändern.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Leitliniensekretariat UroEvidence
Martin-Buber-Str. 10
14163 Berlin
Email: uroevidence@dgu.de oder prostatakarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

# 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

## 3.1. Koordination und Redaktion

**Tabelle 1: Koordination und Redaktion**

| **Koordination und Redaktion** | |
|---|---|
| Koordinatoren | Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm<br>Prof. Dr. Bernhard Wörmann |
| Mitglieder Koordinationsteam | Anne Berkholz, MPH (UroEvidence der DGU)<br>Dr. Julia Lackner, MPH (UroEvidence der DGU)<br>Dr. Katharina Leucht (Jena)<br>Dr. Stefanie Schmidt, MPH (UroEvidence der DGU) |
| Leitliniensekretariat (DGU) | Joanna Brysch (UroEvidence der DGU) |
| AG-Leiter Aktive Überwachung | Prof. Dr. Christian Bolenz |
| AG-Leiter Bildgebung | Prof. Dr. Carsten Ohlmann |
| AG-Leiter Brachytherapie | PD Dr. Dirk Böhmer |
| AG-Leiter Früherkennung, Stadieneinteilung & Staging | Prof. Dr. Peter Albers |
| AG-Leiter Pathologie | Prof. Dr. Glen Kristiansen |
| AG-Leiter Perkutane Strahlentherapie | Prof. Dr. Thomas Wiegel |
| AG-Leiter Radikale Prostatektomie | Prof. Dr. Michael Fröhner |
| AG-Leiter Supportiv- und Palliativmedizin | Prof. Dr. Peter Goebell |

## 3.2. Steuergruppe der Leitlinie

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

## 3.3. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

**Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen** (in alphabetischer Reihenfolge)**:**

- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin der DKG (AGORS)
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO)
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie der DKG (PSO)

- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG (ARO)
- Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)
- Berufsverband der Deutschen Radiologen (BDR)
- Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten (BVDST)
- Berufsverband der Deutschen Urologen (BvDU)
- Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)
- Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

**Tabelle 2: Mandatsträger der Organisationen**

| Name | Organisation |
|---|---|
| Aebersold, Prof. Dr. Daniel | Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (**DEGRO**) |
| Albers, Prof. Dr. Peter | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Asbach, Prof. Dr. Patrick<br><br>*Stellvertreter: Thierfelder, Prof. Dr. Kolja* | Berufsverband der Deutschen Radiologen (**BDR**) |
| Baumann, Prof. Dr. Freerk<br><br>*Stellvertreter: Hoffmann, Dr. Wilfried* | Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin der DKG (**AGORS**) |
| Beyer, PD Dr. Burkhard | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Blana, Prof. Dr. Andreas | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Böhmer, PD Dr. Dirk | Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG (**ARO**) |
| Bolenz, Prof. Dr. Christian | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Borkowetz, Prof. Dr. Angelika | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Burchardt, Prof. Dr. Martin | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Burger, Prof. Dr. Maximilian | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Carl, Ernst-Günther | Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (**BPS**) |
| Ehrmann, Udo | Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (**BPS**) |
| Eiber, Prof. Dr. Matthias<br><br>*Stellvertreter für die DGN: Afshar-Oromieh, Prof. Dr. Ali* | Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (**DGN**) |
| Franiel, Prof. Dr. Tobias | Deutsche Röntgengesellschaft (**DRG**) |

| Name | Organisation |
|---|---|
| Fröhner, Prof. Dr. Michael | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Ganswindt, Prof. Dr. Ute | Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (**DEGRO**) |
| Goebell, Prof. Dr. Peter Jürgen | Berufsverband der Deutschen Urologen (**BvDU**) |
| Grimm, Prof. Dr. Marc-Oliver | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Guderian, Joachim | Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (**BPS**) |
| Hadaschik, Prof. Dr. Boris | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Hakenberg, Prof. Dr. Oliver | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Hammerer, Prof. Dr. Peter | Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (**AUO**) |
| Hartmann, Prof. Dr. Arndt | Deutsche Gesellschaft für Pathologie (**DGP**)/ Bundesverband Deutscher Pathologen (**BDP**) |
| Heidenreich, Prof. Dr. Axel | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Heinzelbecker, Prof. Dr. Julia | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Henkel, Dr. Thomas-Oliver | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Herrmann, Prof. Dr. Ken<br><br>*Stellvertreter für die DGN: Afshar-Oromieh, Prof. Dr. Ali* | Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (**DGN**) |
| Höcht, Prof. Dr. Stefan | Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG (**ARO**) |
| Höfner, PD Dr. Thomas | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Holdenrieder, Prof. Dr. Stefan | Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (**DGKL**) |
| Kaiser, Prof. Dr. Ulrich | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (**DGHO**) |
| Karger, Dr. André | Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie der DKG (**PSO**) |
| Kaufmann, Prof. Dr. Sascha | Deutsche Röntgengesellschaft (**DRG**) |
| Kirschner, Dr. Peter<br><br>*Stellvertreterin: Schmalz, Dr. Claudia* | Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (**DGP**) |
| Knipper, PD Dr. Anne-Sophie | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Kötter, Prof. Dr. Thomas | Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (**DEGAM**) |
| Krause, Prof. Dr. Bernd Joachim<br><br>*Stellvertreter für die DGN: Afshar-Oromieh, Prof. Dr. Ali* | Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (**DGN**) |
| Kristiansen, Prof. Dr. Glen | Deutsche Gesellschaft für Pathologie (**DGP**)/ Bundesverband Deutscher Pathologen (**BDP**) |
| Kruck, Prof. Dr. Stephan | Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (**DEGUM**) |
| Loch, Prof. Dr. Tillmann | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |

| Name | Organisation |
|---|---|
| Lümmen, Prof. Dr. Gerd | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Machtens, Dr. Stefan | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Merseburger, Prof. Dr. Axel | Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (**AUO**) |
| Micke, Prof. Dr. Oliver | Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (**PRiO**) |
| Müller, Prof. Dr. Arndt-Christian | Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (**BVDST**) |
| Niehoff, Prof. Dr. Peter | Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (**BVDST**) |
| Ohlmann, Prof. Dr. Carsten | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Polat, PD Dr. Bülent | Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG (**ARO**) |
| Rahbar, Prof. Dr. Kambiz<br><br>*Stellvertreter für die DGN: Afshar-Oromieh, Prof. Dr. Ali* | Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (**DGN**) |
| Ritter, Prof. Dr. Manuel | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Sauter, Prof. Dr. Guido | Deutsche Gesellschaft für Pathologie (**DGP**)/ Bundesverband Deutscher Pathologen (**BDP**) |
| Schimmöller, Prof. Dr. Lars | Deutsche Röntgengesellschaft (**DRG**) |
| Schlemmer, Prof. Dr. Heinz-Peter | Deutsche Röntgengesellschaft (**DRG**) |
| Schmidt-Hegemann, PD Dr. Nina Sophie | Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (**DEGRO**) |
| Schostak, Prof. Dr. Martin | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Seelig, Werner | Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (**BPS**) |
| Siemer, Prof. Dr. Stefan | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Stenzl, Prof. Dr. Dr. Arnulf | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Steuber, Prof. Dr. Thomas | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Tilki, Prof. Dr. Derya | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Volk, PD Dr. Alexander<br><br>*Stellvertreter: Auber, Dr. Bernd ** | Deutsche Gesellschaft für Humangenetik **(DfG)** |
| von Amsberg, Prof. Dr. Gunhild | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (**DGHO**) |
| Wagner, Dr. Sigrid * | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Wawroschek, Prof. Dr. Friedhelm | Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**) |
| Wiedemann, Prof. Dr. Andreas | Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (**DGG**) |
| Wiegel, Prof. Dr. Thomas | Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (**DEGRO**) |
| Wörmann, Prof. Dr. Bernhard | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (**DGHO**) |
| Zamboglou, Prof. Dr. Constantinos | Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten (**BVDST**) |

| Name | Organisation |
|---|---|
| Zips, Prof. Dr. Daniel | Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten (**BVDST**) |

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

Außerdem wurden folgende Arbeitsgemeinschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben, welche sich zu einer erneuten Mitarbeit jedoch nicht geäußert haben:

- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie der DKG
- Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege der DKG

## 3.4. Patientenbeteiligung

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

## 3.5. Arbeitsgruppen

**Tabelle 3: Arbeitsgruppen und Mitglieder**

| Arbeitsgruppe | Mitglieder |
|---|---|
| AG Aktive Überwachung | **Leitung: Prof. Dr. Christian Bolenz**<br>Prof. Dr. Daniel Aebersold<br>Prof. Dr. Patrick Asbach<br>Prof. Dr. Andreas Blana<br>Udo Ehrmann<br>Prof. Dr. Boris Hadaschik<br>Prof. Dr. Axel Heidenreich<br>Prof. Dr. Stefan Holdenrieder<br>PD Dr. Thomas Höfner<br>Prof. Dr. Glen Kristiansen<br>Prof. Dr. Gerd Lümmen<br>Prof. Dr. Lars Schimmöller<br>Prof. Dr. Martin Schostak<br>Werner Seelig<br>Prof. Dr. Derya Tilki<br>Prof. Dr. Daniel Zips |
| AG Bildgebung | **Leitung: Prof. Dr. Carsten-Henning Ohlmann**<br>Carl Ernst-Günther<br>Prof. Dr. Ute Ganswindt<br>Prof. Dr. Sascha Kaufmann<br>Prof. Dr. Bernd Krause<br>Prof. Dr. Tillmann Loch |

| Arbeitsgruppe | Mitglieder |
|---|---|
| | Prof. Dr. Kambiz Rahbar<br>Prof. Dr. Manuel Ritter<br>Prof. Dr. Heinz-Peter Schlemmer<br>PD Dr. Nina-Sophie Schmidt-Hegemann<br>Prof. Dr. Stefan Siemer<br>Prof. Dr. Friedhelm Wawroschek |
| AG Brachytherapie | **Leitung: PD Dr. Dirk Böhmer**<br>Prof. Dr. Patrick Asbach<br>Prof. Dr. Angelika Borkowetz<br>Udo Ehrmann<br>Dr. Thomas-Oliver Henkel<br>Dr. Stefan Machtens<br>Prof. Dr. Peter Niehoff<br>PD Dr. Bülent Polat<br>Prof. Dr. Martin Schostak<br>Prof. Dr. Dr. Arnulf Stenzl |
| AG Früherkennung, Stadieneinteilung & Staging | **Leitung: Prof. Dr. Peter Albers**<br>Prof. Dr. Daniel Aebersold<br>Prof. Dr. Angelika Borkowetz<br>Prof. Dr. Martin Burchardt<br>Prof. Dr. Maximilian Burger<br>Ernst-Günther Carl<br>Prof. Dr. Matthias Eiber<br>Prof. Dr. Tobias Franiel<br>Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm<br>Prof. Dr. Boris Hadaschik<br>Prof. Dr. Peter Hammerer<br>Prof. Dr. Ken Herrmann<br>Prof. Dr. Stefan Holdenrieder<br>Prof. Dr. Stefan Höcht<br>Prof. Dr. Sascha Kaufmann<br>Prof. Dr. Stefan Kruck<br>Prof. Dr. Thomas Kötter<br>Prof. Dr. Tillmann Loch<br>Prof. Dr. Gerd Lümmen<br>Dr. Stefan Machtens<br>Prof. Dr. Manuel Ritter<br>Prof. Dr. Guido Sauter<br>Prof. Dr. Lars Schimmöller<br>Prof. Dr. Heinz-Peter Schlemmer<br>Prof. Dr. Martin Schostak<br>Prof. Dr. Dr. Arnulf Stenzl<br>Prof. Dr. Derya Tilki<br>PD Dr. Alexander Volk<br><br>Externer Berater: Prof. Dr. Nikolaus Becker (**DKFZ**) |

| Arbeitsgruppe | Mitglieder |
|---|---|
| AG Pathologie | **Leitung: Prof. Dr. Glen Kristiansen**<br>PD Dr. Dirk Böhmer<br>Prof. Dr. Angelika Borkowetz<br>Prof. Dr. Michael Fröhner<br>Prof. Dr. Oliver Hakenberg<br>Prof. Dr. Arndt Hartmann<br>Prof. Dr. Carsten-Henning Ohlmann<br>Prof. Dr. Guido Sauter<br>Prof. Dr. Constantinos Zamboglou |
| AG Perkutane Strahlentherapie | **Leitung: Prof. Dr. Thomas Wiegel**<br>Ernst-Günther Carl<br>Prof. Dr. Michael Fröhner<br>Prof. Dr. Peter Hammerer<br>Prof. Dr. Axel Heidenreich<br>Prof. Dr. Oliver Micke<br>Prof. Dr. Manuel Ritter<br>Prof. Dr. Martin Schostak<br>Prof. Dr. Stefan Siemer<br>Prof. Dr. Daniel Zips |
| AG Radikale Prostatektomie | **Leitung: Prof. Dr. Michael Fröhner**<br>Prof. Dr. Andreas Blana<br>Prof. Dr. Martin Burchardt<br>Prof. Dr. Maximilian Burger<br>Ernst-Günther Carl<br>Prof. Dr. Peter Hammerer<br>Prof. Dr. Julia Heinzelbecker<br>PD Dr. Thomas Höfner<br>Dr. André Karger<br>Prof. Dr. Arndt-Christian Müller<br>Prof. Dr. Thomas Steuber<br>Prof. Dr. Friedhelm Wawroschek<br>Prof. Dr. Thomas Wiegel |
| AG Supportiv-/Palliativtherapie | **Leitung: Prof. Dr. Peter Jürgen Goebell**<br>Prof. Dr. Freerk Baumann<br>PD Dr. Burkhard Beyer<br>Joachim Guderian<br>Prof. Dr. Oliver Hakenberg<br>Prof. Dr. Ulrich Kaiser<br>Dr. med. André Karger<br>Dr. Peter Kirschner<br>Prof. Dr. Oliver Micke<br>PD Dr. Nina-Sophie Schmidt-Hegemann<br>Prof. Dr. Thomas Wiegel<br>Prof. Dr. Bernhard Wörmann |

## 3.6. Methodische Begleitung

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

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

# 4. Fragestellungen und Gliederung

**Tabelle 4: Bearbeitete Themen und Schlüsselfragen**

| AG | Fragestellung und Arbeitsaufträge der Version 8 | SR | LA | EK |
|---|---|---|---|---|
| **Aktive Überwachung** | Ist die aktive Überwachung im intermediären Risiko so sicher wie im niedrigen Risiko? | X | | |
| | Anhand welcher Kriterien sollte die Aktive Überwachung abgebrochen werden? | | X | |
| | Wie sollte das Monitoring während der aktiven Überwachung erfolgen? | | X | |
| | Welche Abbruchkriterien und Folgeoptionen gibt es? | | X | |
| **Bildgebung** | Mit welcher Bildgebungsmodalität und in welchem Intervall sollte das Therapiemonitoring des hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) und metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) erfolgen? | X | | |
| **Brachytherapie** | Ist die low dose rate (LDR)-Brachytherapie (als Monotherapie) +/- Androgendeprivation bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils im Vergleich zu einer perkutanen Strahlentherapie +/- Androgendeprivationstherapie gleichwertig in Bezug auf das onkologische Ergebnis und die Akut- und Spätfolgen? | X | | |
| | Ist die LDR- oder high dose rate (HDR)-Brachytherapie kombiniert mit einer perkutanen Bestrahlung und einer Androgendeprivationstherapie bei Patienten des hohen Risikoprofils im Vergleich zu einer perkutanen Strahlentherapie + Androgendeprivationstherapie gleichwertig in Bezug auf das onkologische Ergebnis und die Akut- und Spätfolgen? | X | | |
| | Ist die LDR oder HDR Brachytherapie kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie und einer Androgendeprivationstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom gleichwertig im Vergleich zu einer perkutanen Strahlentherapie + Androgendeprivationstherapie in Bezug auf das onkologische Ergebnis und die Akut- und Spätfolgen? | X | | |

| AG | Fragestellung und Arbeitsaufträge der Version 8 | SR | LA | EK |
|---|---|---|---|---|
| **Früherkennung, Stadien-einteilung & Staging** | Welche prostataspezifisches Antigen (PSA) Cut-off Werte sind im Screening anzuwenden? | X | | |
| | Welchen Stellenwert hat die digitale rektale Untersuchung im Screening? | X | | |
| | Welchen Stellenwert haben Serum- und Urinmarker im Screening? | X | | |
| | Welchen Stellenwert hat die Magnetresonanztomographie (MRT) im Screening? | X | | |
| | Welchen Stellenwert hat das MRT in der Primärdiagnostik und der Rebiopsie zur Detektion von klinisch relevantem Prostatakarzinom (PCa)? | X | | |
| | Ist der Mikroultraschall dem MRT zur Detektion von klinisch relevantem Prostatakarzinom in der Primärdiagnostik überlegen? | X | | |
| | Welches ist die optimale Biopsieform zur Detektion von klinisch relevantem Prostatakarzinom? | X | | |
| | Ist das prostataspezifische Membranantigen Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PSMA PET-CT) dem MRT in der Primärdiagnostik zur Detektion von klinisch relevantem Prostatakarzinom überlegen? | X | | |
| | Ist das PSMA PET-CT zum Staging dem MRT, Computertomographie (CT), Knochenscan überlegen? | X | | |
| | Welche Früherkennungsmaßnahmen werden bei Personen mit familiär Tumordisposition empfohlen? | | | X |
| **Pathologie** | Welchen diagnostischen Wert haben folgende Marker zur Sicherung des prostatischen Ursprungs einer Metataste:<br>• PSA<br>• PSAP<br>• PSMA<br>• ERG<br>• NKX3.1<br>• Androgenrezeptor<br>• HOXb13<br>• Prostein | X | | |
| | Gibt es prognostische Marker, die eine Active Surveillance-Strategie unterstützen?<br>• Immunhistochemische Marker (ki67, pten, erg)<br>• Molekulare Test wie PROLARIS, DECIPHER und onkotypdx/GPS | X | | |

| AG | Fragestellung und Arbeitsaufträge der Version 8 | SR | LA | EK |
|---|---|---|---|---|
| | Gibt es prognostische Marker am Ektomiepräparat, die adjuvante Strahlentherapie unterstützen?<br>• Immunhistochemische Marker (ki67, pten, erg)<br>• Molekulare Test wie PROLARIS, DECIPHER und onkotypdx/GPS | X | | |
| | Welche prädiktiven Marker gibt es bei Vorliegen eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms?<br>• BRCA/HRR<br>• DMMNR/MSI | X | | |
| **AG Perkutane Strahlentherapie** | Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des intermediären Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung +/- Androgendeprivationstherapie (ADT) im Vergleich zur Standardfraktionierung +/- ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig? | X | | |
| | Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung kombiniert mit einer ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung kombiniert mit einer ADT in in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig? | X | | |
| | Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils oder bei lokal fortgeschrittenem PCa der fokale intraprostatische Boost + intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) der Prostata kombiniert mit einer ADT im Vergleich zur alleinigen IMRT der Prostata kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig? | X | | |
| | Ist bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa (N0 im PET-CT) die adjuvante Bestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete zusätzlich zu einer Prostatabestrahlung (IMRT + bildgesteuerte Radiotherapie (IGRT)) kombiniert mit einer ADT gegenüber einer Prostatabestrahlung (IMRT + IGRT) kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig? | X | | |
| | Ist die ADT + Abirateron kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) gegenüber einer ADT kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) für Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom (Nx/N0 M0) mit 2 oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig? | X | | |
| | Ist die ADT + Abirateron kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) gegenüber einer ADT kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) für Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom cN1 M0 (nach EAU Klassifikation) mit 2 oder mehr Risikofaktoren | X | | |

| AG | Fragestellung und Arbeitsaufträge der Version 8 | SR | LA | EK |
|---|---|---|---|---|
| | (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig? | | | |
| | Ist die Adjuvante Strahlentherapie bei Risikofaktoren (ISUP 4-5, R1/Ro, PT3-4) nach radikaler Prostatektomie (PSA nicht messbar) im Vergleich zu einer frühen Salvage-Radiotherapie (PSA<0,5 ng/ml) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen und in Bezug auf die Akut- Spätfolgen zumindest gleichwertig)? | X | | |
| **Radikale Prostatektomie** | Ist ein OP-Verfahren (offen, roboterassistiert oder konventionell-laparoskopisch) hinsichtlich onkologischer Effektivität und kurz- bzw. langfristiger Komplikationen überlegen? | X | | |
| **Supportiv-/Palliativtherapie** | Teilung des Kapitels, Harmonisierung mit den S3-Leitlinien Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen und Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung (letzte Aktualisierung: 2018) | | | X |
| **übergreifend** | Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie/extreme und moderate Hypofraktionierung/Prostatektomie/Brachytherapie/ Watchful Waiting/Aktive Überwachung/Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen? | X | | |

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche

# 5. Methodisches Vorgehen

## 5.1. Leitliniensynopse

Für die AG Aktive Überwachung wurden drei Leitliniensynopsen erstellt, um die Möglichkeit der Adaptation oder Adoption von internationalen Empfehlungen zu bieten. Dafür wurden die für in den Vorversionen identifizierten internationalen Leitlinien herangezogen und jeweils geprüft, ob eine neuere Version vorliegt. Ergänzend wurde die Leitlinie der NCCN [1] berücksichtigt. Die Leitlinien wurden erneut mit dem AGREE II-Instrument (Domänen 1, 3 und 6) bewertet [2]. Die AG hat schlussendlich keine keine Adaptation oder Adoption durchgeführt.

## 5.2. Systematische Recherchen

Bei allen durchgeführten systematischen Recherchen erfolgte eine Bewertung des Risko fürs Bias (RoB) für die eingeschlossenen Studien. Dabei wurde für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) das Cochrane Risk of Bias Tool [3] und für systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen das AMSTAR II Tool [4] verwendet.

Für die Evidenzgenerierung wurde ein zweistufiger Ansatz gewählt. Es wurde erst nach aggregierter Evidenz gesucht. Wenn sich die Schlüsselfragen durch die gefundene Evidenz nicht umfassend beantworten ließen, schloss sich eine RCT-Suche an. Lagen

aktuelle Übersichtsarbeiten vor, erfolgte eine RCT-Suche ab dem letzten Suchdatum der Übersichtsarbeit. Ergänzend erfolgte in Einzelfällen eine orientierende Suche.

Weitere Details finden Sie im Anhang zum Leitlinienreport (Evidenzberichte).

### 5.2.1. AG Aktive Überwachung

Für die von der AG definierten Schlüsselfragen (s. Kapitel 4) wurde am 14.10.2024 eine Suche nach aggregierter Evidenz in Medline und der Cochrane Library durchgeführt. Eingeschlossen wurden nur Übersichtsarbeiten in englischer oder deutscher Sprache ab 2019.

Suchstrategien:

Medline

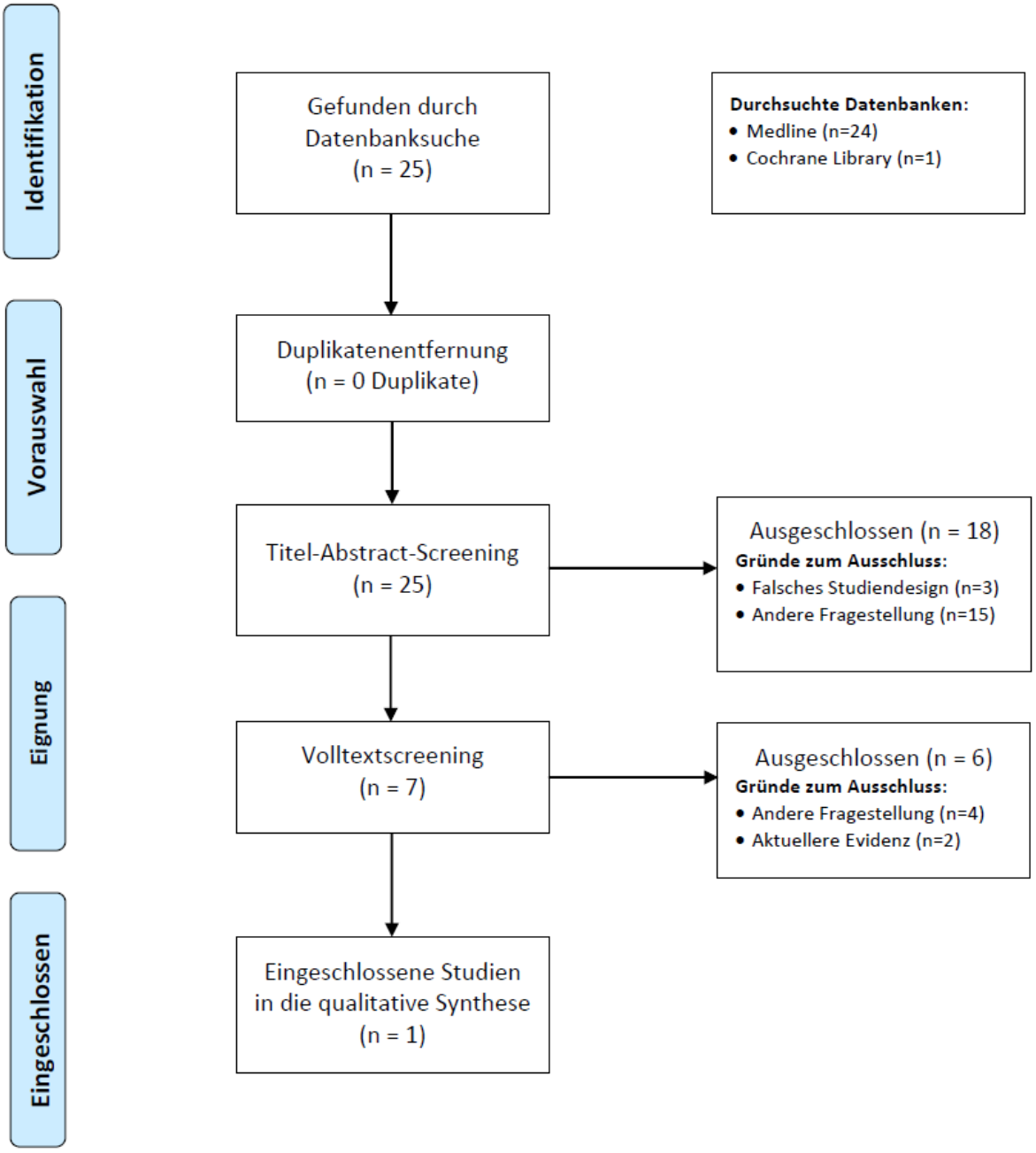
| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Watchful Waiting/ |
| 5 | active surveillance.ti,ab,kw. |
| 6 | (watch* adj2 wait*).ti,ab,kw. |
| 7 | ((careful* or prostat*) adj2 monitor*).ti,ab,kw. |
| 8 | ((defer* or delay* or expectant*) adj2 (treatment* or management*)).ti,ab,kw. |
| 9 | ((observ* or surveillance or monitoring) adj3 prostat*).ti,ab,kw. |
| 10 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 |
| 11 | intermediate.ti,ab,kw. |
| 12 | low.ti,ab,kw. |
| 13 | 3 and 10 and 11 and 12 |
| 14 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 15 | 13 and 14 |
| 16 | limit 15 to (yr="2019 -Current" and (english or german)) |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |

| # | Suche |
|---|---|
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Watchful Waiting"] |
| #5 | active surveillance:ti,ab,kw |
| #6 | (watch* and wait*):ti,ab,kw |
| #7 | ((careful* or prostat*) and monitor*):ti,ab,kw |
| #8 | ((defer* or delay* or expectant*) and (treatment* or management*)):ti,ab,kw |
| #9 | (observ* or surveillance or monitoring):ti,ab,kw |
| #10 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 |
| #11 | intermediate:ti,ab,kw |
| #12 | low:ti,ab,kw |
| #13 | #3 and #10 and #11 and #12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):




## 5.2.2. AG Bildgebung

Für die von der AG definierten Schlüsselfragen (s. Kapitel 4) wurde am 30.08.2024 eine Suche nach aggregierter Evidenz in Medline und der Cochrane Library durchgeführt. Eingeschlossen wurden nur Übersichtsarbeiten in englischer oder deutscher Sprache, die seit 2012 publiziert wurden.

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | ((prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. or exp Prostatic Neoplasms/) adj4 metastatic.ti,ab,kw. |
| 2 | (mCRPC or mHSPC or metastatic castration-resistant or metastatic hormone-sensitive).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | (monitoring or radiographic progression or radiographic surveillance or treatment surveillance or response surveillance or treatment response or response evaluation or response assessment).ti,ab,kw. |
| 5 | exp Radiation Monitoring/ |
| 6 | exp Multimodal Imaging/ or exp Magnetic Resonance Imaging/ |
| 7 | (("magnetic resonance" or mri or mpMRI or mr or nmr or perfusion or multiparamet* or multimodal*) adj6 imag*).ti,ab,kw. |
| 8 | 6 or 7 |
| 9 | exp Prostate-Specific Antigen/ |
| 10 | exp Glutamate Carboxypeptidase II/ |
| 11 | FOLH1 protein.mp. |
| 12 | 68Ga-PSMA.mp. |
| 13 | 9 or 10 or 11 or 12 |
| 14 | exp Prostate/ |
| 15 | prostat*.ti,ab,kw. |
| 16 | 14 or 15 |
| 17 | specific.ti,ab,kw. |
| 18 | exp Antigens/ |
| 19 | antigen*.ti,ab,kw. |
| 20 | 18 or 19 |
| 21 | 16 and 17 and 20 |
| 22 | psma.ti,ab,kw. |
| 23 | 20 and 22 |
| 24 | folate.ti,ab,kw. |
| 25 | hydrolase.ti,ab,kw. |
| 26 | 24 and 25 |
| 27 | 13 or 21 or 23 or 26 |
| 28 | exp Positron-Emission Tomography/ |

| # | Suche |
|---|---|
| 29 | Positron Emission Tomograph*.ti,ab,kw. |
| 30 | 28 or 29 |
| 31 | exp Tomography, X-Ray Computed/ |
| 32 | (compute* tomography or computer assisted tomography or ct).ti,ab,kw. |
| 33 | 31 or 32 |
| 34 | exp Radionuclide Imaging/ |
| 35 | (Scintigraph* or Scintiphotograph*).ti,ab,kw. |
| 36 | ((Radionuclide or Radioisotope*) adj2 (Imaging or Scanning)).ti,ab,kw. |
| 37 | 34 or 35 or 36 |
| 38 | 4 or 5 or 8 or 27 or 30 or 33 or 37 |
| 39 | 3 and 38 |
| 40 | exp animals/ not humans/ |
| 41 | 39 not 40 |
| 42 | limit 41 to (yr="2012 -Current" and (english or german)) |
| 43 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 44 | 42 and 43 |

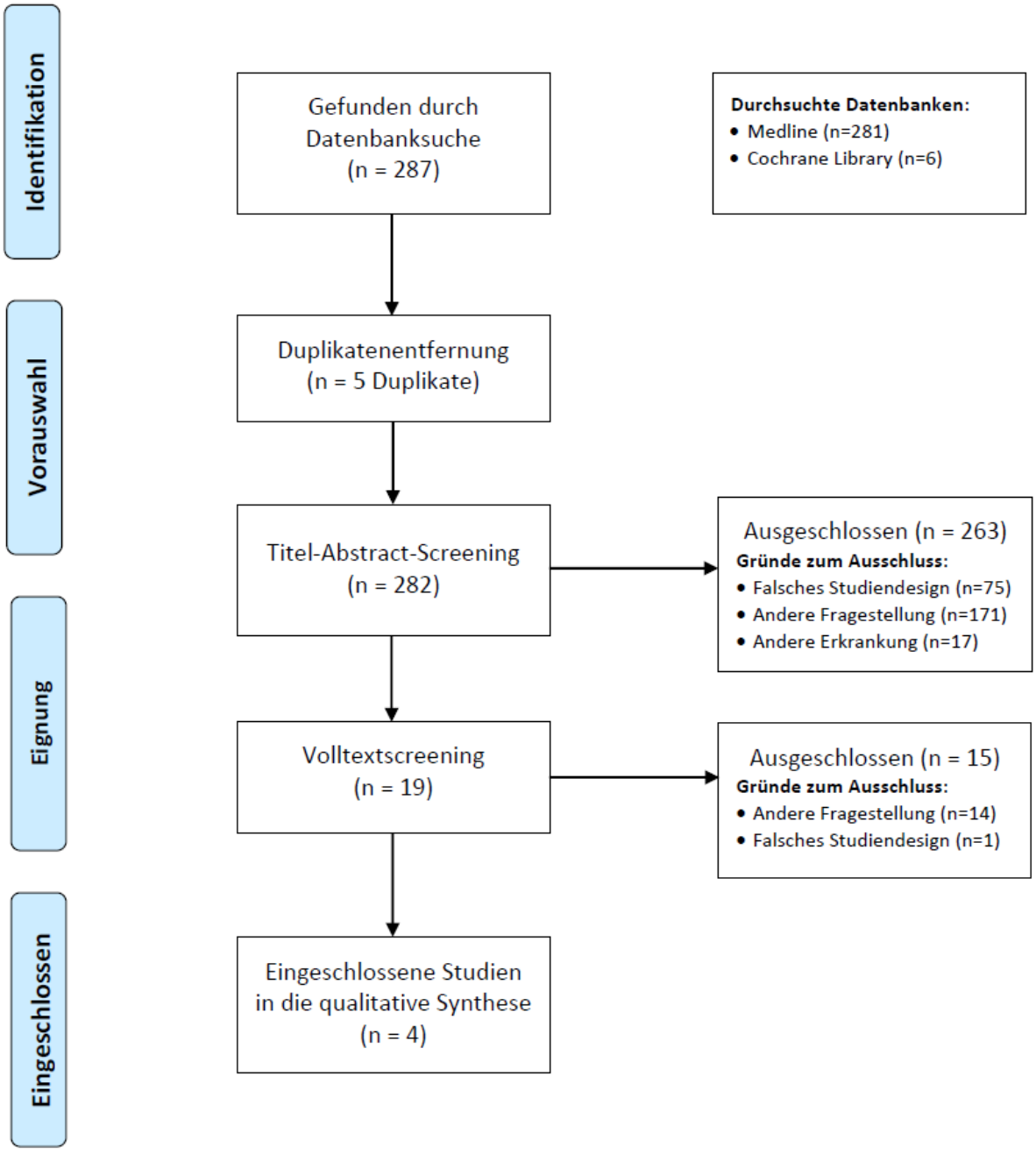
Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | metastatic:ti,ab,kw |
| #5 | #3 and #4 |
| #6 | (mCRPC or mHSPC or metastatic castration-resistant or metastatic hormone-sensitive):ti,ab,kw |
| #7 | #5 or #6 |
| #8 | (monitoring or radiographic progression or radiographic surveillance or treatment surveillance or response surveillance or treatment response or response evaluation or response assessment):ti,ab,kw |
| #9 | [mh "Radiation Monitoring"] |

| # | Suche |
|---|---|
| #10 | [mh "Multimodal Imaging"] |
| #11 | [mh "Magnetic Resonance Imaging"] |
| #12 | (("magnetic resonance" or mri or mpMRI or mr or nmr or perfusion or multiparamet* or multimodal*) and imag*):ti,ab,kw |
| #13 | #10 or #11 or #12 |
| #14 | [mh "Prostate-Specific Antigen"] |
| #15 | [mh "Glutamate Carboxypeptidase II"] |
| #16 | FOLH1 protein:ti,ab,kw |
| #17 | 68Ga-PSMA:ti,ab,kw |
| #18 | #14 or #15 or #16 or #17 |
| #19 | [mh "Prostate"] |
| #20 | prostat*:ti,ab,kw |
| #21 | #19 or #20 |
| #22 | specific:ti,ab,kw |
| #23 | [mh "Antigens"] |
| #24 | antigen*:ti,ab,kw |
| #25 | #23 or #24 |
| #26 | #21 and #22 and #25 |
| #27 | psma:ti,ab,kw |
| #28 | #25 and #27 |
| #29 | folate:ti,ab,kw |
| #30 | hydrolase:ti,ab,kw |
| #31 | #29 and #30 |
| #32 | #18 or #26 or #28 or #31 |
| #33 | [mh "Positron-Emission Tomography"] |
| #34 | Positron Emission Tomograph*:ti,ab,kw |
| #35 | #33 or #34 |
| #36 | [mh "Tomography, X-Ray Computed"] |
| #37 | (compute* tomography or computer assisted tomography or ct):ti,ab,kw |
| #38 | #36 or #37 |
| #39 | [mh "Radionuclide Imaging"] |
| #40 | (Scintigraph* or Scintiphotograph*):ti,ab,kw |

| # | Suche |
|---|---|
| #41 | ((Radionuclide or Radioisotope*) and (Imaging or Scanning)):ti,ab,kw |
| #42 | #39 or #40 or #41 |
| #43 | #8 or #9 or #13 or #32 or #35 or #38 or #42 |
| #44 | #43 and #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2012 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):



### 5.2.3. AG Brachytherapie

Für die drei von der AG definierten Schlüsselfragen (s. Kapitel 4) wurde am 10.07.2024 eine Suche nach aggregierter Evidenz in Medline und der Cochrane Library gestartet. Eingeschlossen wurden nur Übersichtsarbeiten in englischer oder deutscher Sprache, die seit 2020 publiziert wurden. Am 15.07.2024 erfolgte eine ergänzende Suche nach RCTs mit den zuvor definierten zeitlichen und sprachlichen Einschlusskriterien.

Suchstrategien:

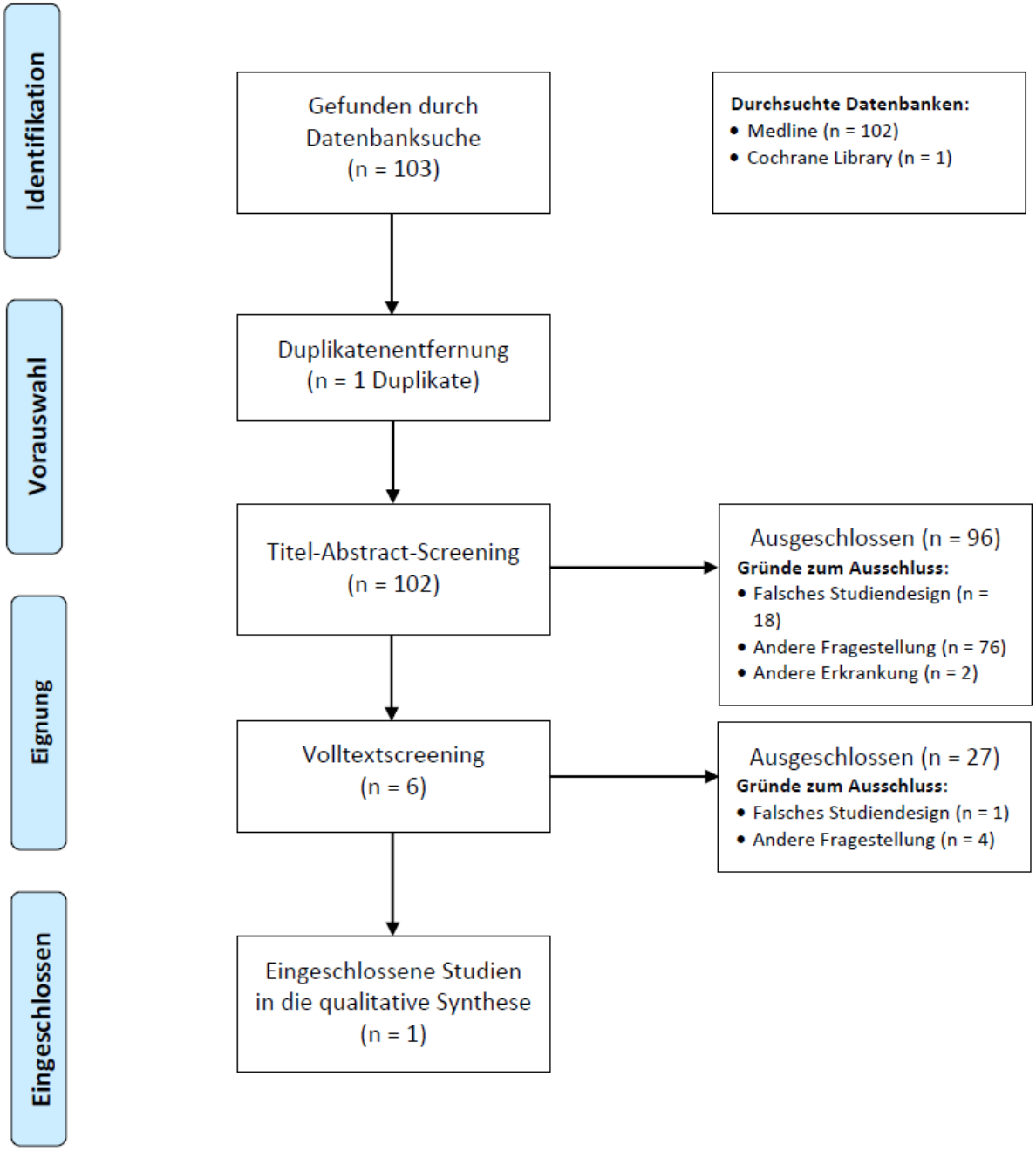
Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Brachytherapy/ |
| 5 | Brachytherap*.ti,ab,kw. |
| 6 | curietherap*.ti,ab,kw. |
| 7 | (radioisotope* or plaque therap* or radiotherap* or irradiation or radiation).ti,ab,kw. |
| 8 | (surface or intracav* or interstitial*).ti,ab,kw. |
| 9 | 7 and 8 |
| 10 | 4 or 5 or 6 or 9 |
| 11 | 3 and 10 |
| 12 | exp animals/ not humans/ |
| 13 | 11 not 12 |
| 14 | exp female/ not male/ |
| 15 | 13 not 14 |
| 16 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. *(Suche nach RCTs)* |
| 17 | 15 and 16 |
| 18 | limit 17 to (yr="2020 -Current" and (english or german)) |

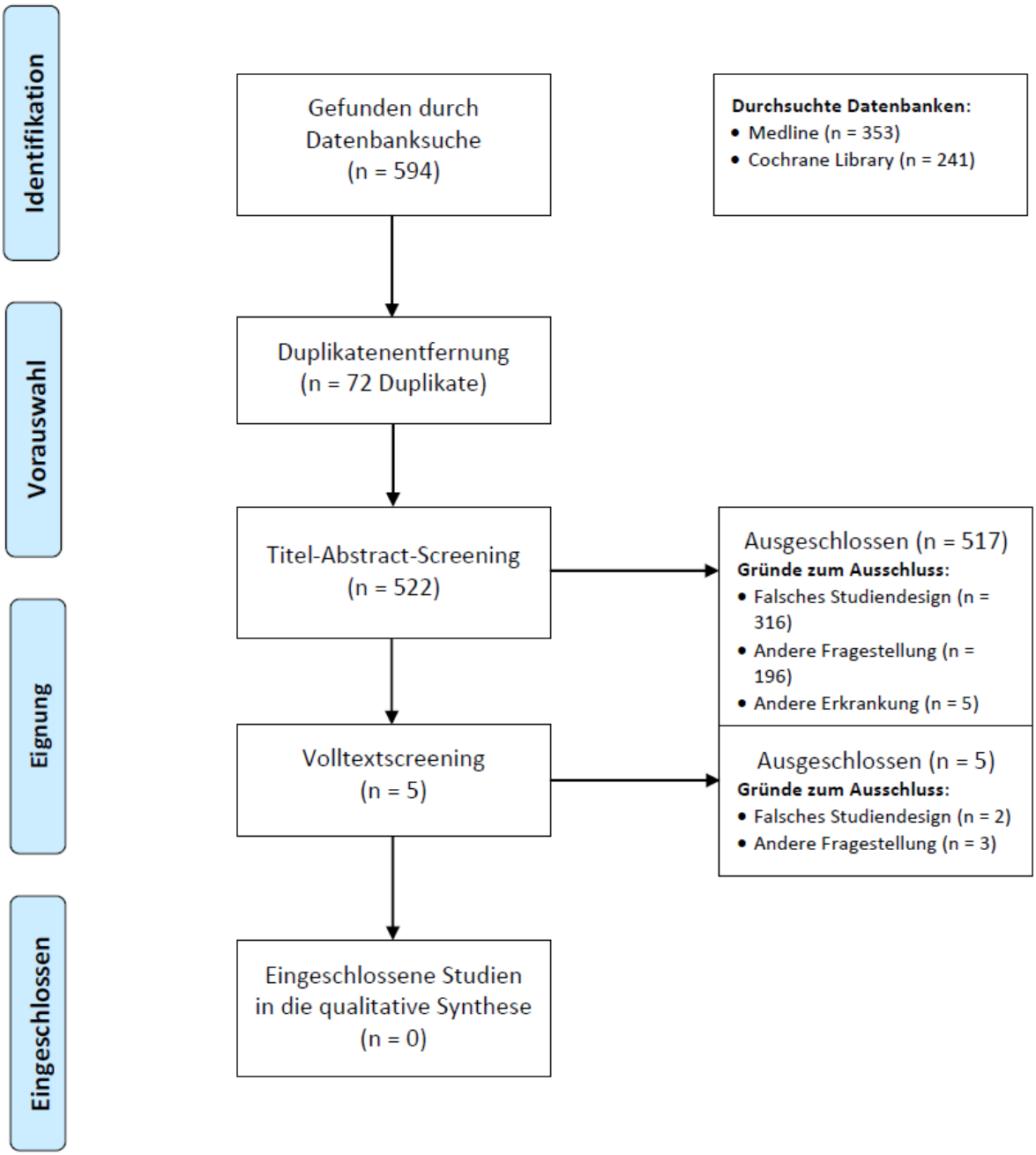
Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Brachytherapy"] |
| #5 | Brachytherap*:ti,ab,kw |
| #6 | curietherap*:ti,ab,kw |
| #7 | (radioisotope* or plaque therap* or radiotherap* or irradiation or radiation):ti,ab,kw |
| #8 | (surface or intracav* or interstitial*):ti,ab,kw |
| #9 | #7 and #8 |
| #10 | #4 or #5 or #6 or #9 |
| #11 | #8 or #9 or #10 |
| #12 | #3 and #10 with Publication Year from 2020 to 2024 |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 103)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n = 102)
• Cochrane Library (n = 1)
Duplikatenentfernung (n = 1 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 102)
Ausgeschlossen (n = 96)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n = 18)
• Andere Fragestellung (n = 76)
• Andere Erkrankung (n = 2)
Volltextscreening (n = 6)
Ausgeschlossen (n = 27)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n = 1)
• Andere Fragestellung (n = 4)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 1)

PRISMA (RCTs):




### 5.2.4. AG Früherkennung, Stadieneinteilung & Staging

Für die AG Früherkennung, Stadieneinteilung & Staging wurden die neun vorab definierten Schlüsselfragen thematisch gruppiert (Biopsie, MRT, PSMA-PET, Screening) und vier systematische Suchen durchgeführt.

**Suche I: Biopsie**

Schlüsselfrage:

- Welches ist die optimale Biopsieform zur Detektion von klinisch relevantem PCa?

Am 13.06.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2020 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss. Um aktuelle RCTs ebenfalls einzubeziehen, wurde – mit der gleichen Suchstrategie und den Einschlusskriterien – eine ergänzende RCT-Suche am 04.07.2024 vorgenommen. Hier wurden aber nur noch aktuelle RCTs (Publikationsjahr: ab 2022), welche noch nicht in den bereits identifizierten Übersichtsarbeiten enthalten waren, herangezogen.

Suchstrategien:

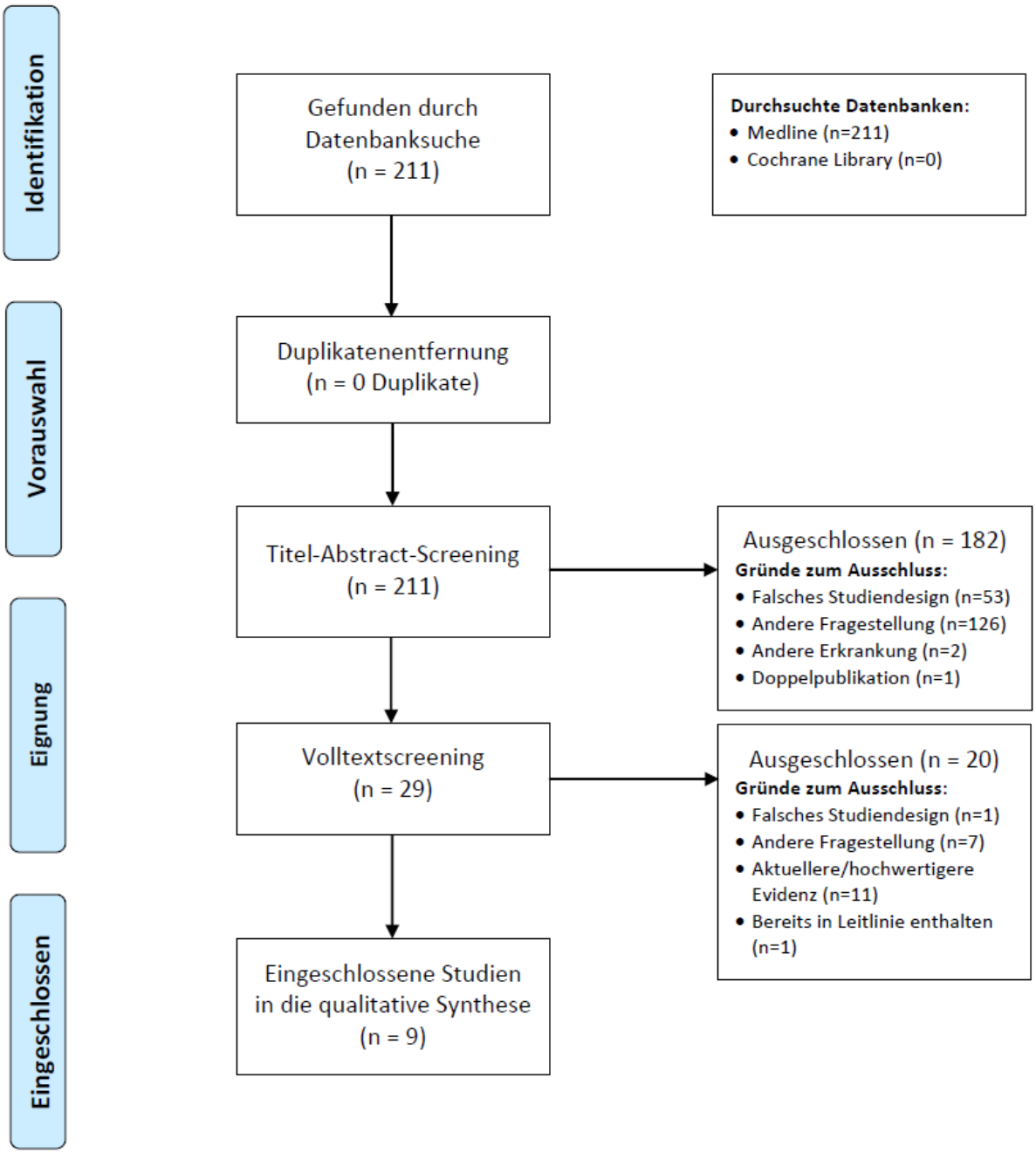
Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Biopsy/ |
| 5 | biops*.ti,ab,kw. |
| 6 | 4 or 5 |
| 7 | (transperineal or transrectal or standard or systematic or targeted or post-treatment or guided).ti,ab,kw. |
| 8 | 6 and 7 |
| 9 | exp "Diagnostic Techniques and Procedures"/ |
| 10 | (diagnos* or detect*).ti,ab,kw. |
| 11 | exp "Early Detection of Cancer"/ |
| 12 | 9 or 10 or 11 |
| 13 | 3 and 8 and 12 |
| 14 | limit 13 to (yr="2020 -Current" and (english or german)) |
| 15 | exp animals/ not humans/ |
| 16 | 14 not 15 |
| 17 | exp female/ not male/ |
| 18 | 16 not 17 |
| 19 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. *(Suche nach RCTs)* |
| 20 | 18 and 19 |

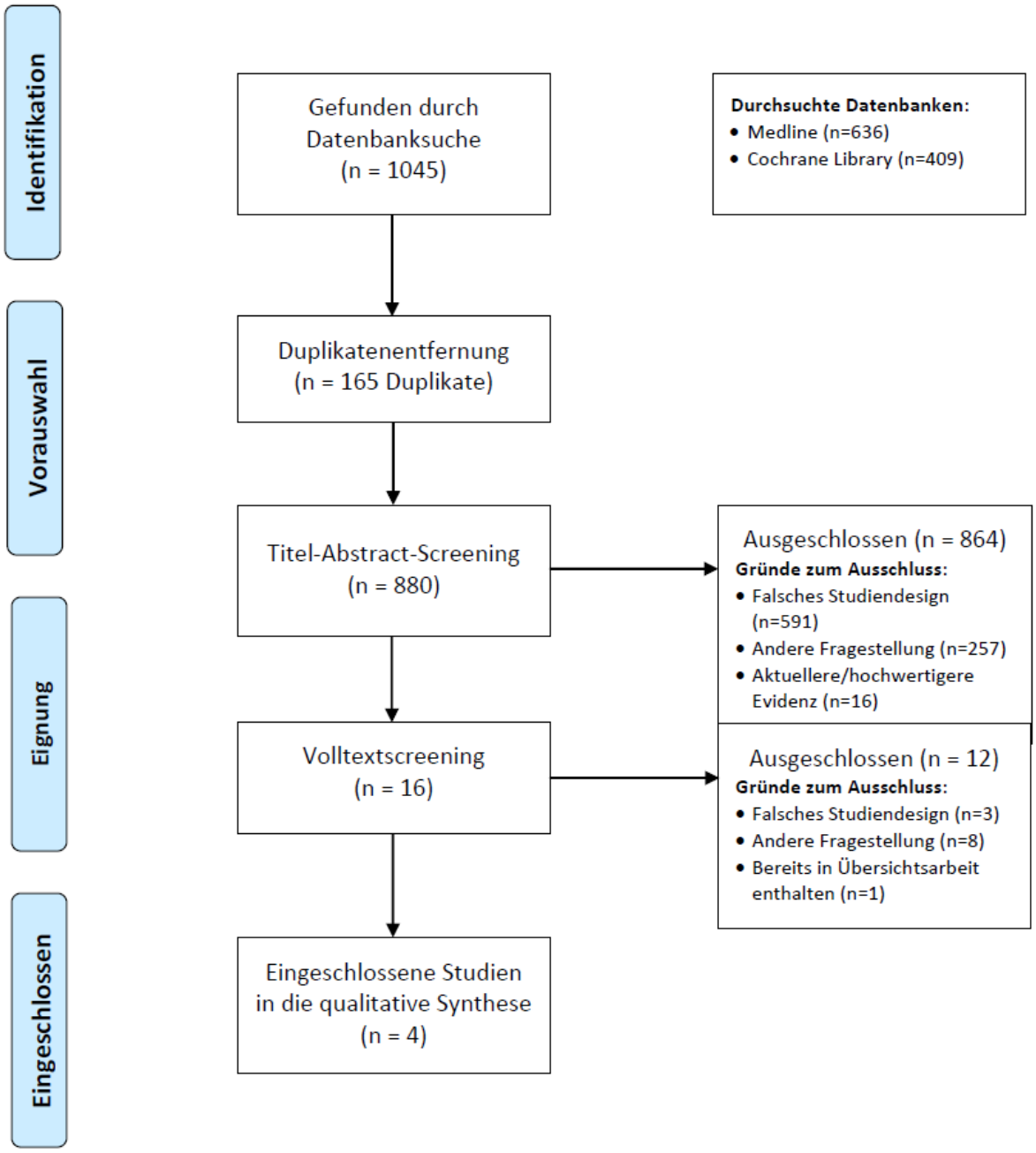
Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Biopsy"] |
| #5 | biops*:ti,ab,kw |
| #6 | (transperineal or transrectal or standard or systematic or targeted or post-treatment or guided):ti,ab,kw |
| #7 | #4 OR #5 |
| #8 | #7 AND #6 |
| #9 | [mh "Diagnostic Techniques and Procedures"] |
| #10 | (diagnos* or detect*):ti,ab,kw |
| #11 | [mh "Early Detection of Cancer"] |
| #12 | #9 or #10 or #11 |
| #13 | #3 and #8 and #12 with Publication Year from 2020 to 2024 |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 211)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=211)
• Cochrane Library (n=0)
Duplikatenentfernung (n = 0 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 211)
Ausgeschlossen (n = 182)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=53)
• Andere Fragestellung (n=126)
• Andere Erkrankung (n=2)
• Doppelpublikation (n=1)
Volltextscreening (n = 29)
Ausgeschlossen (n = 20)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=1)
• Andere Fragestellung (n=7)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=11)
• Bereits in Leitlinie enthalten (n=1)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 9)

PRISMA (RCTs):




**Suche II: MRT**

Schlüsselfragen:

- Welchen Stellenwert hat das MRT im Screening?
- Welchen Stellenwert hat das MRT in der Primärdiagnostik und der Rebiopsie zur Detektion von klinisch relevantem PCa?
- Ist der Mikroultraschall dem MRT zur Detektion von klinisch relevantem PCa in der Primärdiagnostik überlegen?

Am 13.06.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2016 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss.

Suchstrategien:

Medline

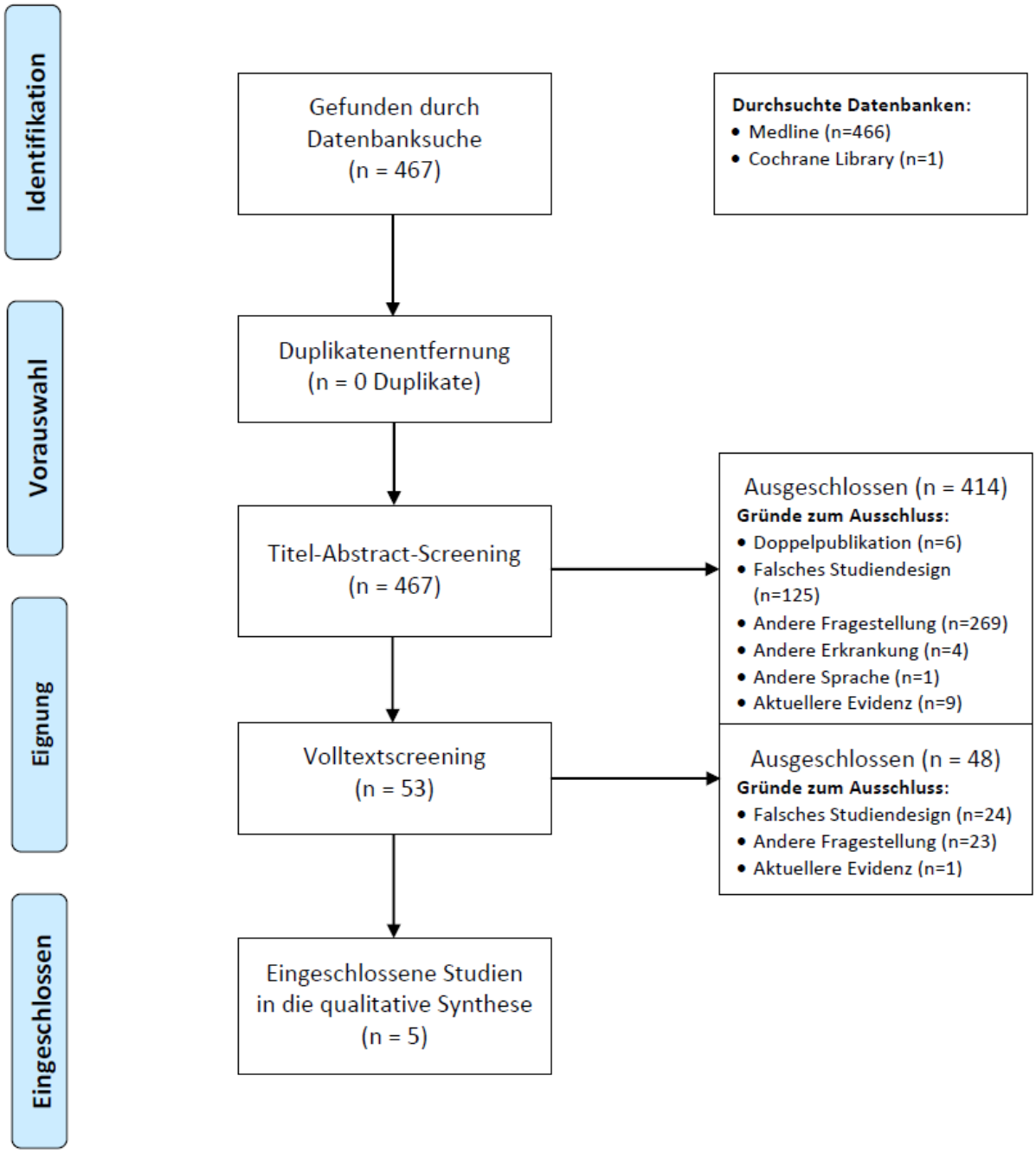
| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Magnetic Resonance Imaging/ |
| 5 | exp Multimodal Imaging/ |
| 6 | (("magnetic resonance" or mri or mpMRI or mr or nmr or perfusion or multiparamet* or multimodal*) adj6 imag*).ti,ab,kw. |
| 7 | 4 or 5 or 6 |
| 8 | 3 and 7 |
| 9 | (diagnos* or rebiops* or re-biops* or detect* or biops* or screening).ti,ab,kw. |
| 10 | exp "Early Detection of Cancer"/ |
| 11 | 9 or 10 |
| 12 | 8 and 11 |
| 13 | exp animals/ not humans/ |
| 14 | 12 not 13 |
| 15 | exp female/ not male/ |
| 16 | 14 not 15 |
| 17 | limit 16 to (yr="2016 -Current" and (english or german)) |
| 18 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 19 | 17 and 18 |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |

| # | Suche |
|---|---|
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Magnetic Resonance Imaging"] |
| #5 | [mh "Multimodal Imaging"] |
| #6 | (("magnetic resonance" or mri or mpMRI or mr or nmr or perfusion or multiparamet* or multimodal*) and imag*):ti,ab,kw |
| #7 | #4 or #5 or #6 |
| #8 | #3 and #7 |
| #9 | (diagnos* or rebiops* or re-biops* or detect* or biops* or screening):ti,ab,kw |
| #10 | [mh "Early Detection of Cancer"] |
| #11 | #10 or #9 |
| #12 | #8 and #11 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):




**Suche III: PSMA PET-CT**

Schlüsselfragen:

- Ist das PSMA PET-CT dem MRT in der Primärdiagnostik zur Detektion von klinisch relevantem PCa überlegen?
- Ist das PSMA PET-CT zum Staging dem MRT, CT, Knochenscan überlegen?

Am 30.04.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2021 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss.

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Prostate-Specific Antigen/ |
| 5 | exp Glutamate Carboxypeptidase II/ |
| 6 | FOLH1 protein.mp. |
| 7 | 68Ga-PSMA.mp. |
| 8 | 4 or 5 or 6 or 7 |
| 9 | exp Prostate/ |
| 10 | prostat*.ti,ab,kw. |
| 11 | 9 or 10 |
| 12 | specific.ti,ab,kw. |
| 13 | exp Antigens/ |
| 14 | antigen*.ti,ab,kw. |
| 15 | 13 or 14 |
| 16 | 11 and 12 and 15 |
| 17 | psma.ti,ab,kw. |
| 18 | 15 and 17 |
| 19 | folate.ti,ab,kw. |
| 20 | hydrolase.ti,ab,kw. |
| 21 | 19 and 20 |
| 22 | 8 or 16 or 18 or 21 |
| 23 | exp Positron-Emission Tomography/ |
| 24 | Positron Emission Tomograph*.ti,ab,kw. |
| 25 | 23 or 24 |
| 26 | 3 and 22 and 25 |
| 27 | exp animals/ not humans/ |
| 28 | 26 not 27 |
| 29 | exp female/ not male/ |

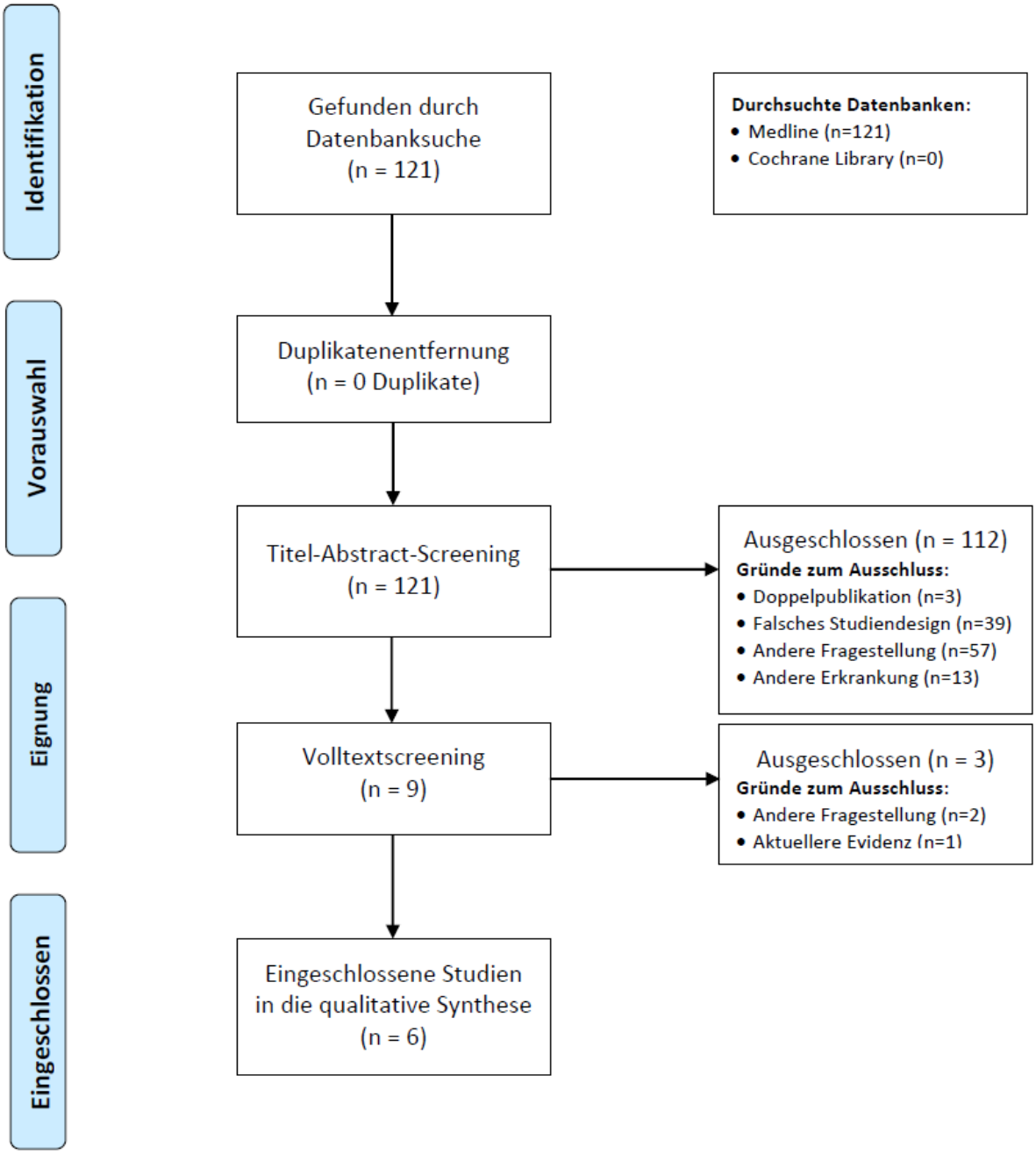
| # | Suche |
|---|---|
| 30 | 28 not 29 |
| 31 | limit 30 to (yr="2021 -Current" and (english or german)) |
| 32 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 33 | 31 and 32 |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Prostate-Specific Antigen"] |
| #5 | [mh "Glutamate Carboxypeptidase II"] |
| #6 | FOLH1 protein:ti,ab,kw |
| #7 | 68Ga-PSMA:ti,ab,kw |
| #8 | #4 or #5 or #6 or #7 |
| #9 | [mh "prostate"] |
| #10 | prostat*:ti,ab,kw |
| #11 | #9 or #10 |
| #12 | specific:ti,ab,kw |
| #13 | [mh „Antigens“] |
| #14 | antigen*:ti,ab,kw |
| #15 | #13 or #14 |
| #16 | #11 and #12 and #15 |
| #17 | psma:ti,ab,kw |
| #18 | #15 and #17 |
| #19 | folate:ti,ab,kw |
| #20 | hydrolase:ti,ab,kw |
| #21 | #19 and #20 |
| #22 | #8 or #16 or #18 or #21 |
| #23 | [mh "Positron-Emission Tomography"] |

| # | Suche |
|---|---|
| #24 | Positron Emission Tomograph*:ti,ab,kw |
| #25 | #23 or #24 |
| #26 | #3 and #22 and #25 with Cochrane Library publication date Between Jan 2021 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):



**Suche IV: Screening**

Schlüsselfrage:

- Welche PSA Cut-off Werte sind im Screening anzuwenden?
- Welchen Stellenwert hat die digitale rektale Untersuchung im Screening?
- Welchen Stellenwert haben Serum- und Urinmarker im Screening?

Am 13.06.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2020 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss. Um aktuelle RCTs ebenfalls einzubeziehen, wurde – mit der gleichen Suchstrategie und den Einschlusskriterien – eine ergänzende RCT-Suche am 08.07.2024 vorgenommen.

Suchstrategien:

Medline

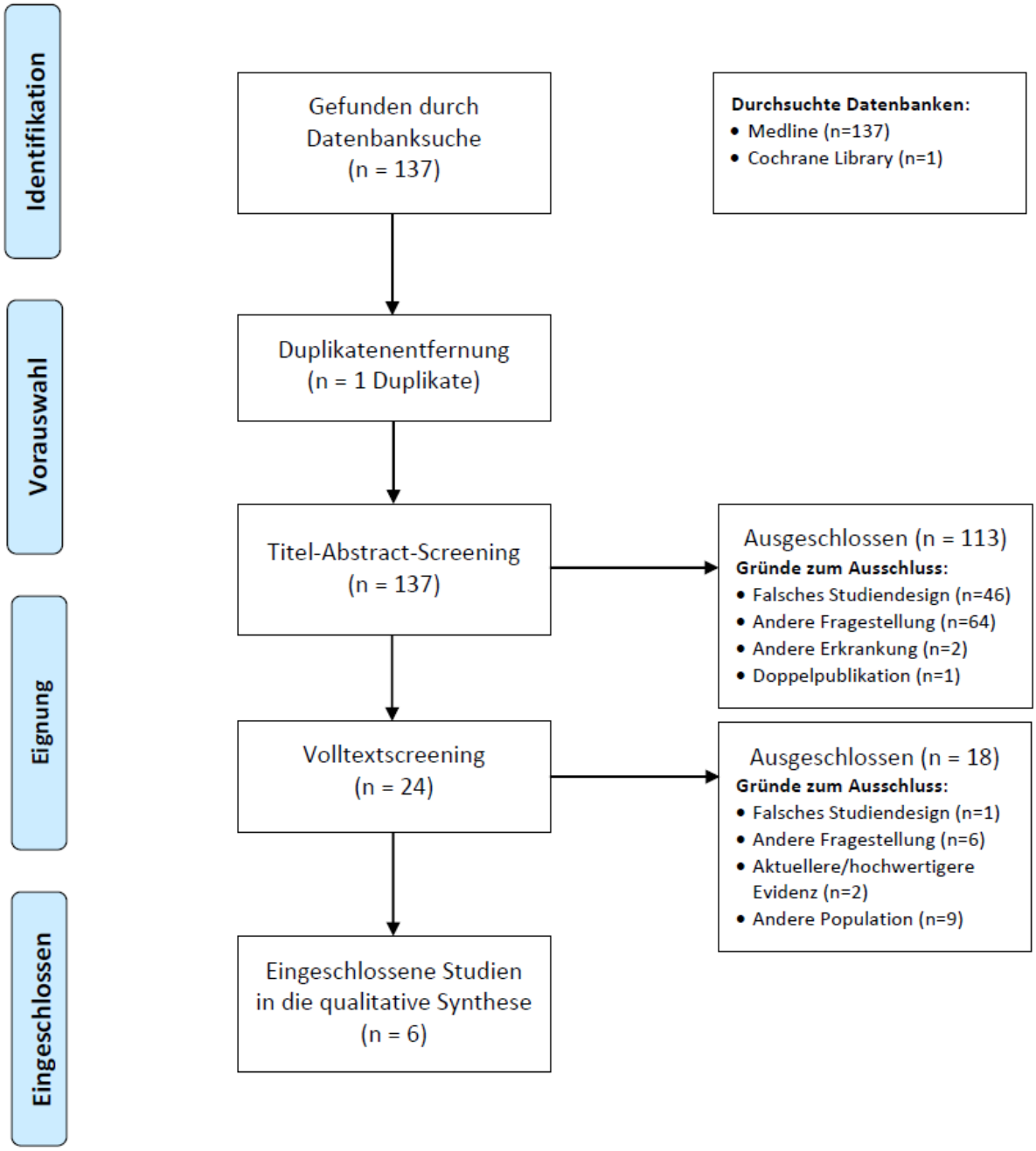
| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Mass Screening/ |
| 5 | screening.mp. |
| 6 | exp Early Detection of Cancer/ |
| 7 | prostate specific antigen.mp. |
| 8 | psa.mp. |
| 9 | digital rectal examination.mp. |
| 10 | dre.mp. |
| 11 | exp Prostate-Specific Antigen/ |
| 12 | (biomarker* or marker*).ti,ab,kw. |
| 13 | exp Biomarkers/ |
| 14 | ((urine or serum) adj2 sample*).ti,ab,kw. |
| 15 | 4 or 5 or 6 |
| 16 | 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 |
| 17 | 3 and 15 and 16 |
| 18 | exp animals/ not humans/ |
| 19 | 17 not 18 |
| 20 | exp female/ not male/ |

| # | Suche |
|---|---|
| 21 | 19 not 20 |
| 22 | limit 21 to (yr="2020 -Current" and (english or german)) |
| 23 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. *(Suche nach RCTs)* |
| 24 | 22 and 23 |

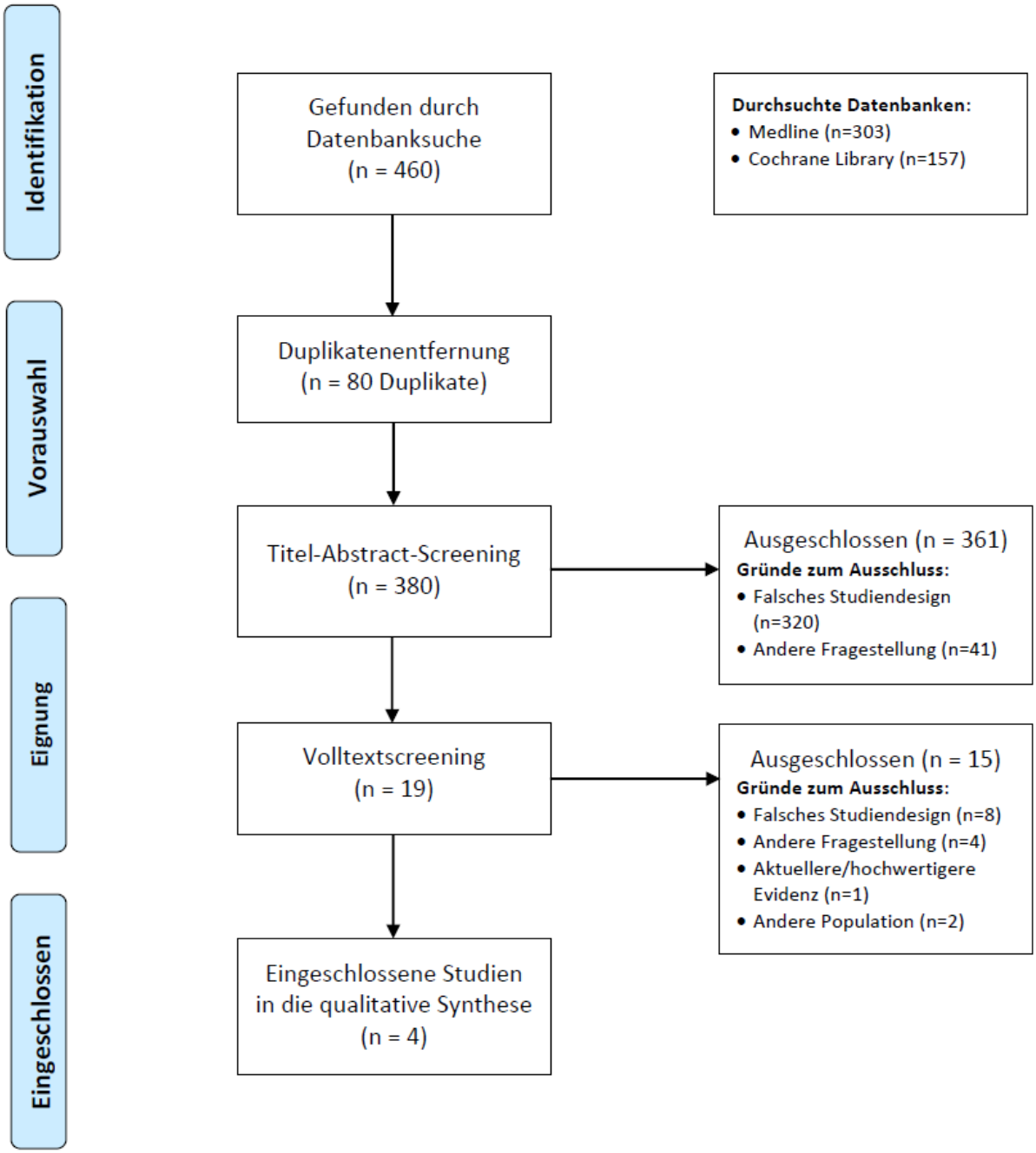
Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Mass Screening"] |
| #5 | screening:ti,ab,kw |
| #6 | [mh "Early Detection of Cancer"] |
| #7 | prostate specific antigen:ti,ab,kw |
| #8 | psa:ti,ab,kw |
| #9 | digital rectal examination:ti,ab,kw |
| #10 | dre:ti,ab,kw |
| #11 | [mh "Prostate-Specific Antigen"] |
| #12 | (biomarker* or marker*):ti,ab,kw |
| #13 | [mh "Biomarkers"] |
| #14 | ((urine or serum) and sample*):ti,ab,kw |
| #15 | #4 or #5 or #6 |
| #16 | #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 |
| #17 | #3 and #10 with Publication Year from 2020 to 2024 |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 137)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=137)
• Cochrane Library (n=1)
Duplikatenentfernung (n = 1 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 137)
Ausgeschlossen (n = 113)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=46)
• Andere Fragestellung (n=64)
• Andere Erkrankung (n=2)
• Doppelpublikation (n=1)
Volltextscreening (n = 24)
Ausgeschlossen (n = 18)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=1)
• Andere Fragestellung (n=6)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=2)
• Andere Population (n=9)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 6)

PRISMA (RCTs):




### 5.2.5. AG Pathologie

Für die vier von der AG definierten Schlüsselfragen (s. Kapitel 4) wurden drei systematische Suchen am 04.09.2024 nach systematischen Übersichtsarbeiten in deutscher und englischer Sprache durchgeführt.

**Suche I: Diagnostischer Wert**

Schlüsselfrage:

- Welchen diagnostischen Wert haben folgende Marker zur Sicherung des prostatischen Ursprungs einer Metataste: PSA, PSAP, PSMA, ERG, NKX3.1, AR, HOXb13, Prostein?

Suchstrategien:

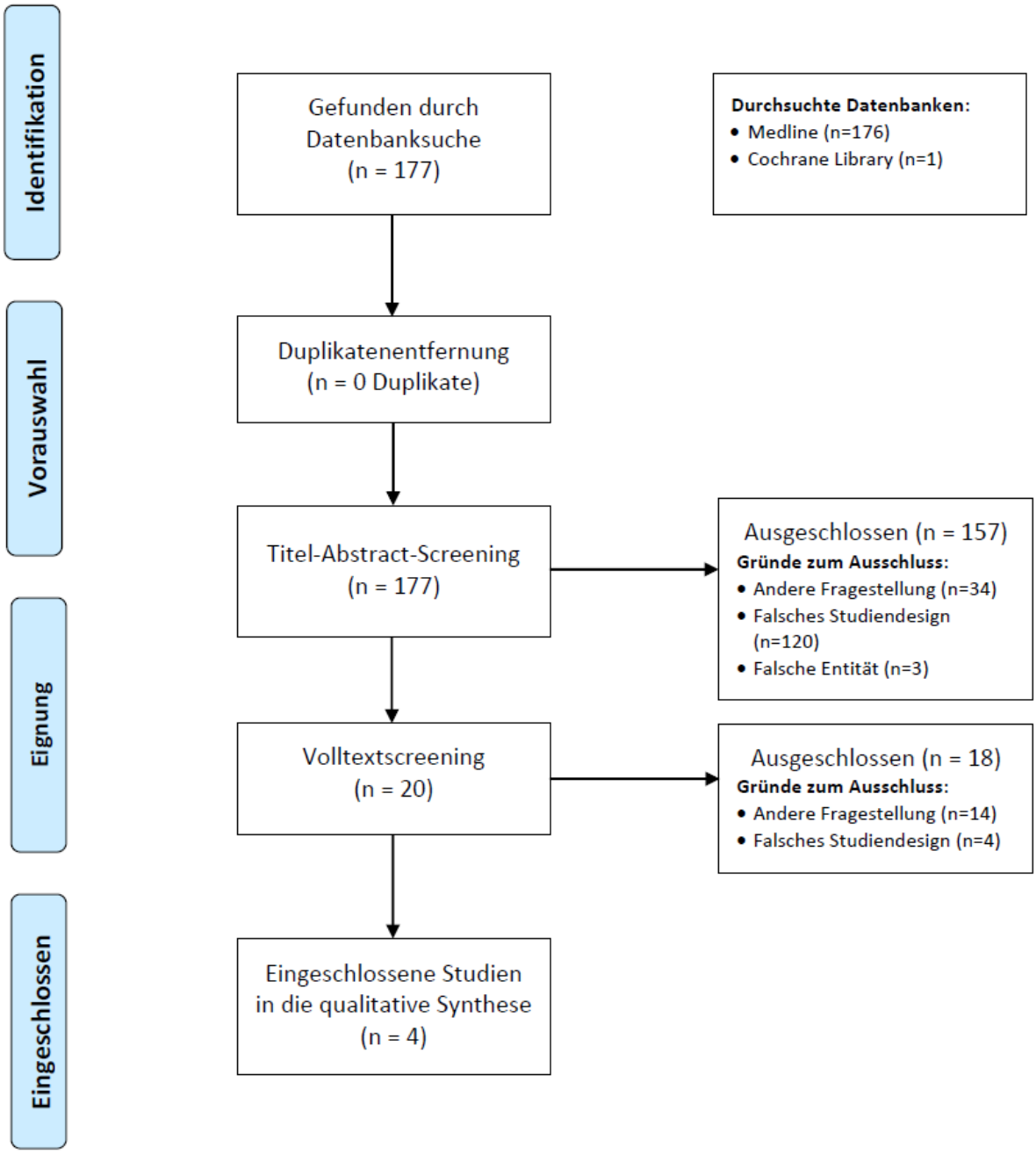
Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ge, pa [Genetics, Pathology] |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | exp Immunohistochemistry/ or Immunohistochemistry.ti,ab,kw. |
| 4 | exp Biomarkers, Tumor/ |
| 5 | 3 or 4 |
| 6 | 2 and 5 |
| 7 | 1 or 6 |
| 8 | exp Prostate-Specific Antigen/ |
| 9 | Prostate specific antigen.ti,ab,kw. |
| 10 | prostatic specific acid phosphatase.ti,ab,kw. |
| 11 | Prostate Specific Membrane Antigen.ti,ab,kw. |
| 12 | exp Receptors, Androgen/ |
| 13 | androgen receptor*.ti,ab,kw. |
| 14 | Prostein.ti,ab,kw. |
| 15 | (PSA or PSAP or PSMA or erg or NKX3* or HoxB13).ti,ab,kw. |
| 16 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 |
| 17 | 7 and 16 |
| 18 | (tissue* or immunpatholog* or immunostaining or immunohistochemical or specimen* or prostatic origin).ti,ab,kw. |
| 19 | 17 and 18 |
| 20 | exp animals/ not humans/ |
| 21 | 19 not 20 |
| 22 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 23 | 21 and 22 |
| 24 | limit 23 to (yr="1995 -Current" and (english or german)) |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Immunohistochemistry"] |
| #5 | [mh "Immunohistochemistry"] |
| #6 | [mh "Biomarkers, Tumor"] |
| #7 | #4 or #5 or #6 |
| #8 | #3 and #7 |
| #9 | [mh "Prostate-Specific Antigen"] |
| #10 | Prostate specific antigen:ti,ab,kw |
| #11 | Prostate Specific Membrane Antigen:ti,ab,kw |
| #12 | (("magnetic resonance" or mri or mpMRI or mr or nmr or perfusion or multiparamet* or multimodal*) and imag*):ti,ab,kw |
| #13 | [mh "Receptors, Androgen"] |
| #14 | androgen receptor:ti,ab,kw |
| #15 | Prostein:ti,ab,kw |
| #16 | (PSA or PSAP or PSMA or erg or NKX3* or HoxB13):ti,ab,kw |
| #17 | #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 |
| #18 | #8 and #17 |
| #19 | (tissue* or immunpatholog* or immunostaining or immunohistochemical or specimen* or prostatic origin):ti,ab,kw |
| #20 | #18 and #19 with Cochrane Library publication date Between Jan 1995 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):




**Suche II: Prognostische Marker**

Schlüsselfrage:

- Gibt es prognostische Marker (Immunhistochemische Marker (ki67, pten, erg), molekulare Test (PROLARIS, DECIPHER und onkotypdx/GPS)), die eine Active Surveillance-Strategie unterstützen?
- Gibt es prognostische Marker (Immunhistochemische Marker (ki67, pten, erg), molekulare Test (PROLARIS, DECIPHER und onkotypdx/GPS)), die eine adjuvante Strahlentherapie unterstützen?

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Watchful Waiting/ |
| 5 | active surveillance.ti,ab,kw. |
| 6 | (watch* adj2 wait*).ti,ab,kw. |
| 7 | ((careful* or prostat*) adj2 monitor*).ti,ab,kw. |
| 8 | ((defer* or delay* or expectant*) adj2 (treatment* or management*)).ti,ab,kw. |
| 9 | ((observ* or surveillance or monitoring) adj3 prostat*).ti,ab,kw. |
| 10 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 |
| 11 | exp Radiotherapy/ |
| 12 | (radiotherap* or radiat*).ti,ab,kw. |
| 13 | (adjuvant* or post-operativ* or postoperativ*).ti,ab,kw. |
| 14 | exp Radiotherapy, Adjuvant/ |
| 15 | 11 or 12 |
| 16 | 13 and 15 |
| 17 | 14 or 16 |
| 18 | exp Ki-67 Antigen/ |
| 19 | (ki67 or ki-67).ti,ab,kw. |
| 20 | exp PTEN Phosphohydrolase/ |
| 21 | pten.ti,ab,kw. |
| 22 | exp Transcriptional Regulator ERG/ |
| 23 | erg.ti,ab,kw. |
| 24 | PROLARIS.ti,ab,kw. |
| 25 | DECIPHER.ti,ab,kw. |
| 26 | Oncotype DX.ti,ab,kw. |
| 27 | OncotypeDX.ti,ab,kw. |
| 28 | 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 |
| 29 | exp Immunohistochemistry/ or Immunohistochemistry.ti,ab,kw. |

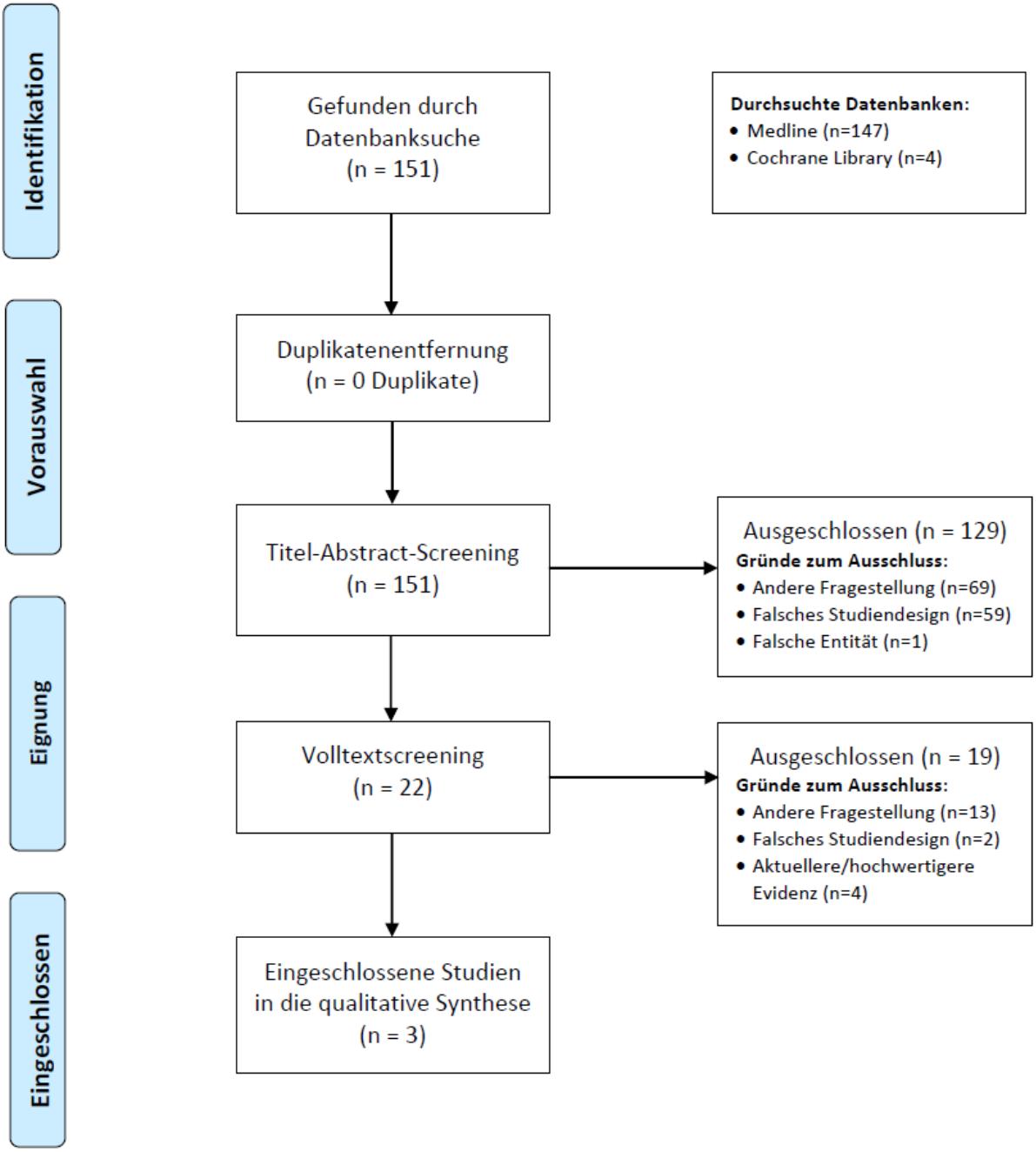
| # | Suche |
|---|---|
| 30 | exp Biomarkers, Tumor/ |
| 31 | 28 or 29 or 30 |
| 32 | 10 and 31 |
| 33 | 17 and 31 |
| 34 | 32 or 33 |
| 35 | 3 and 34 |
| 36 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 37 | 35 and 36 |
| 38 | exp animals/ not humans/ |
| 39 | 37 not 38 |
| 40 | limit 39 to (yr="1995 -Current" and (english or german)) |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Watchful Waiting"] |
| #5 | active surveillance:ti,ab,kw |
| #6 | (watch* and wait*):ti,ab,kw |
| #7 | ((careful* or prostat*) and monitor*):ti,ab,kw |
| #8 | ((defer* or delay* or expectant*) and (treatment* or management*)):ti,ab,kw |
| #9 | ((observ* or surveillance or monitoring) and prostat*):ti,ab,kw |
| #10 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 |
| #11 | [mh "Radiotherapy"] |
| #12 | (radiotherap* or radiat*):ti,ab,kw |
| #13 | (adjuvant* or post-operativ* or postoperativ*):ti,ab,kw |
| #14 | [mh "Radiotherapy, Adjuvant"] |
| #15 | #11 or #12 |
| #16 | #13 and #15 |

| # | Suche |
|---|---|
| #17 | #14 or #16 |
| #18 | (ki67 or ki-67):ti,ab,kw |
| #19 | [mh "Ki-67 Antigen"] |
| #20 | [mh "PTEN Phosphohydrolase"] |
| #21 | pten:ti,ab,kw |
| #22 | [mh "Transcriptional Regulator ERG"] |
| #23 | erg:ti,ab,kw |
| #24 | PROLARIS:ti,ab,kw |
| #25 | DECIPHER:ti,ab,kw |
| #26 | Oncotype DX:ti,ab,kw |
| #27 | OncotypeDX:ti,ab,kw |
| #28 | #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 |
| #29 | [mh "Immunohistochemistry"] |
| #30 | Immunohistochemistry:ti,ab,kw |
| #31 | [mh "Biomarkers, Tumor"] |
| #32 | #28 or #29 or #30 or #31 |
| #33 | #10 and #32 |
| #34 | #17 and #32 |
| #35 | #33 or #34 |
| #36 | #3 and #35 with Cochrane Library publication date Between Jan 1995 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):




**Suche III: Prädiktive Marker**

Schlüsselfrage:

- Welche prädiktiven Marker (a. BRCA/HRR, b. DMNR/MSI) gibt es bei Vorliegen eines CRPC?

Suchstrategien:

<u>Medline</u>

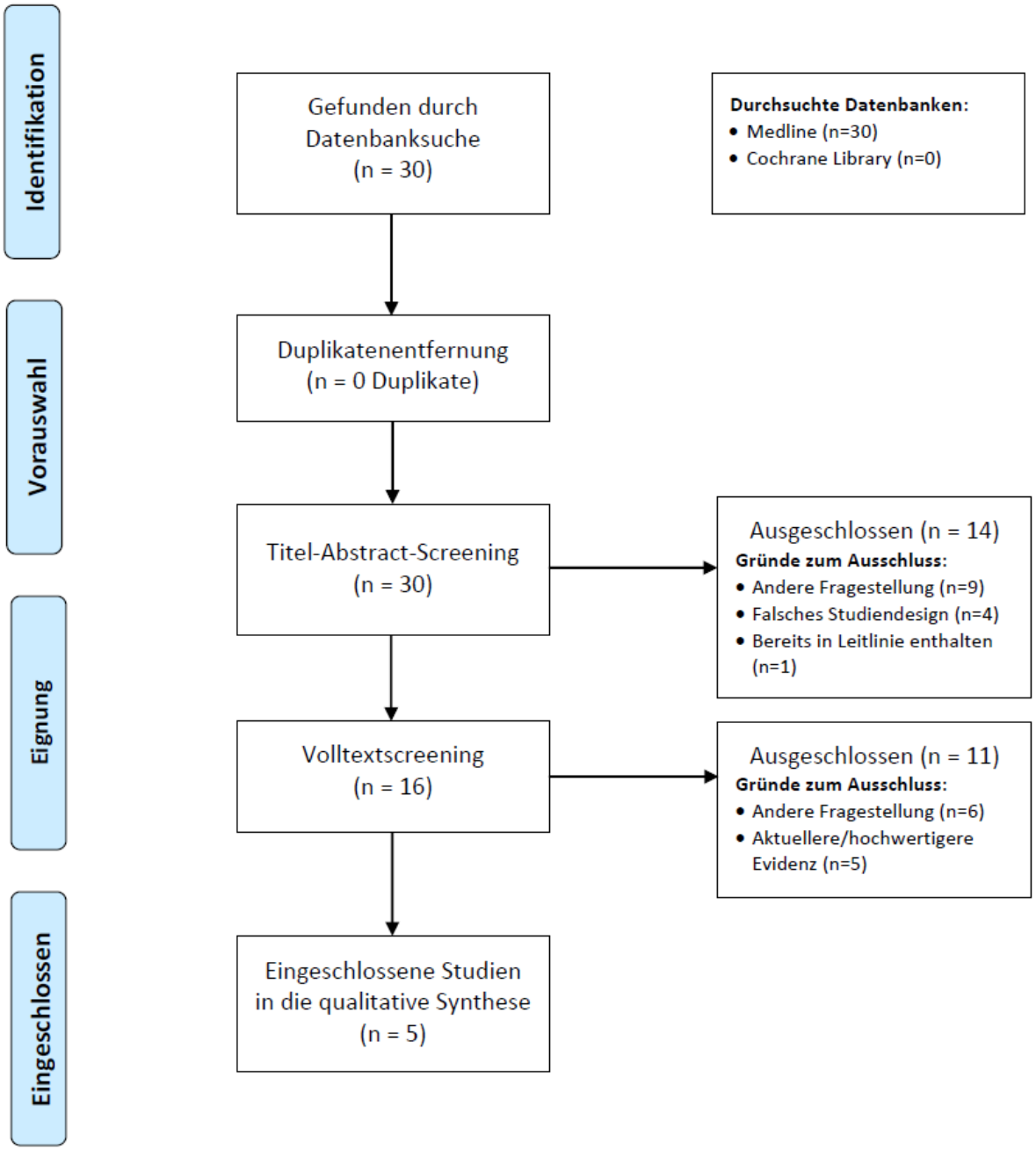
| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | castration-resistant.ti,ab,kw. |
| 5 | 3 and 4 |
| 6 | (CRPC or mCRPC).ti,ab,kw. |
| 7 | 5 or 6 |
| 8 | exp Genes, BRCA1/ |
| 9 | exp Genes, BRCA2/ |
| 10 | (BReast CAncer gene* or BRCA).ti,ab,kw. |
| 11 | (homologous recombinational repair or HRR or ATM or CDK12 or CDK 12 or CHEK2 or CHEK 2 or FANCA or PALB2 or PALB 2 or HDAC2 or HDAC 2).ti,ab,kw. |
| 12 | (deficient MMR or MMR-deficient or DMMR or Mismatch-Repair).ti,ab,kw. |
| 13 | (microsatellite instabilit* or MSI).ti,ab,kw. |
| 14 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 |
| 15 | 7 and 14 |
| 16 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 17 | 15 and 16 |
| 18 | limit 17 to (yr="2010 -Current" and (english or german)) |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | (castration-resistant):ti,ab,kw |
| #5 | #3 and #4 |
| #6 | (CRPC or mCRPC):ti,ab,kw |
| #7 | #5 or #6 |
| #8 | [mh "Genes, BRCA1"] |

| # | Suche |
|---|---|
| #9 | [mh "Genes, BRCA2"] |
| #10 | (BReast CAncer gene* or BRCA):ti,ab,kw |
| #11 | (homologous recombinational repair or HRR or ATM or CDK12 or CDK 12 or CHEK2 or CHEK 2 or FANCA or PALB2 or PALB 2 or HDAC2 or HDAC 2):ti,ab,kw |
| #12 | (deficient MMR or MMR-deficient or DMMR or Mismatch-Repair):ti,ab,kw |
| #13 | (microsatellite instabilit* or MSI):ti,ab,kw |
| #14 | #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 |
| #15 | #7 and #14 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):




## 5.2.6. AG Perkutane Strahlentherapie

Für die von der AG definierten Schlüsselfragen (s. Kapitel 4) wurden drei systematische Suchen durchgeführt.

**Suche I: Hypofraktionierung vs. Standardfraktionierung**

Schlüsselfragen:

- Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des intermediären Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung +/- ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung

+/- ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?

- Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung kombiniert mit einer ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?

Am 20.08.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2016 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss. Um auch die aktuellsten RCTs zu dem Thema zu berücksichtigen, wurde am 13.09.2024 eine ergänzende Suche nach RCTs mit der gleichen Suchstrategie vorgenommen. Hierbei wurden nur Treffer ab 2024 eingeschlossen.

Suchstrategien:

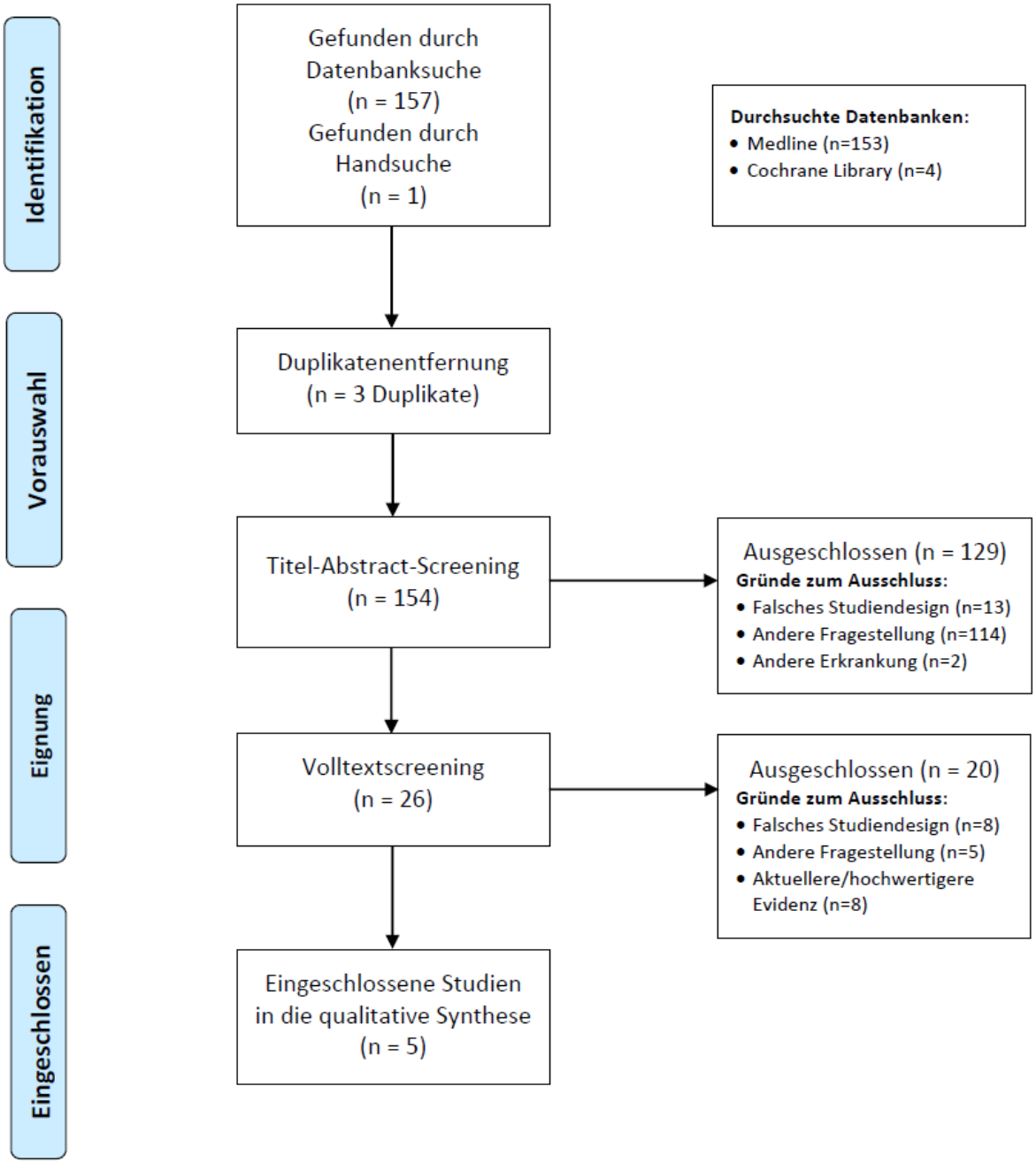
Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Dose Fractionation, Radiation/ |
| 5 | exp Dose-Response Relationship, Radiation/ |
| 6 | exp Radiotherapy Dosage/ |
| 7 | ((radiotherap* or radiat*) adj2 (dose or dosage or regimen* or schedule*)).ti,ab,kw. |
| 8 | (hypofractionat* or hypo-fraction* or hypofraction*).mp. |
| 9 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 |
| 10 | 3 and 9 |
| 11 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. *(Suche nach RCTs)* |
| 12 | 10 and 11 |
| 13 | limit 12 to (yr="2016 -Current" and (english or german)) *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>limit 12 to (yr="2014 -Current" and (english or german)) *(Suche nach RCTs)* |

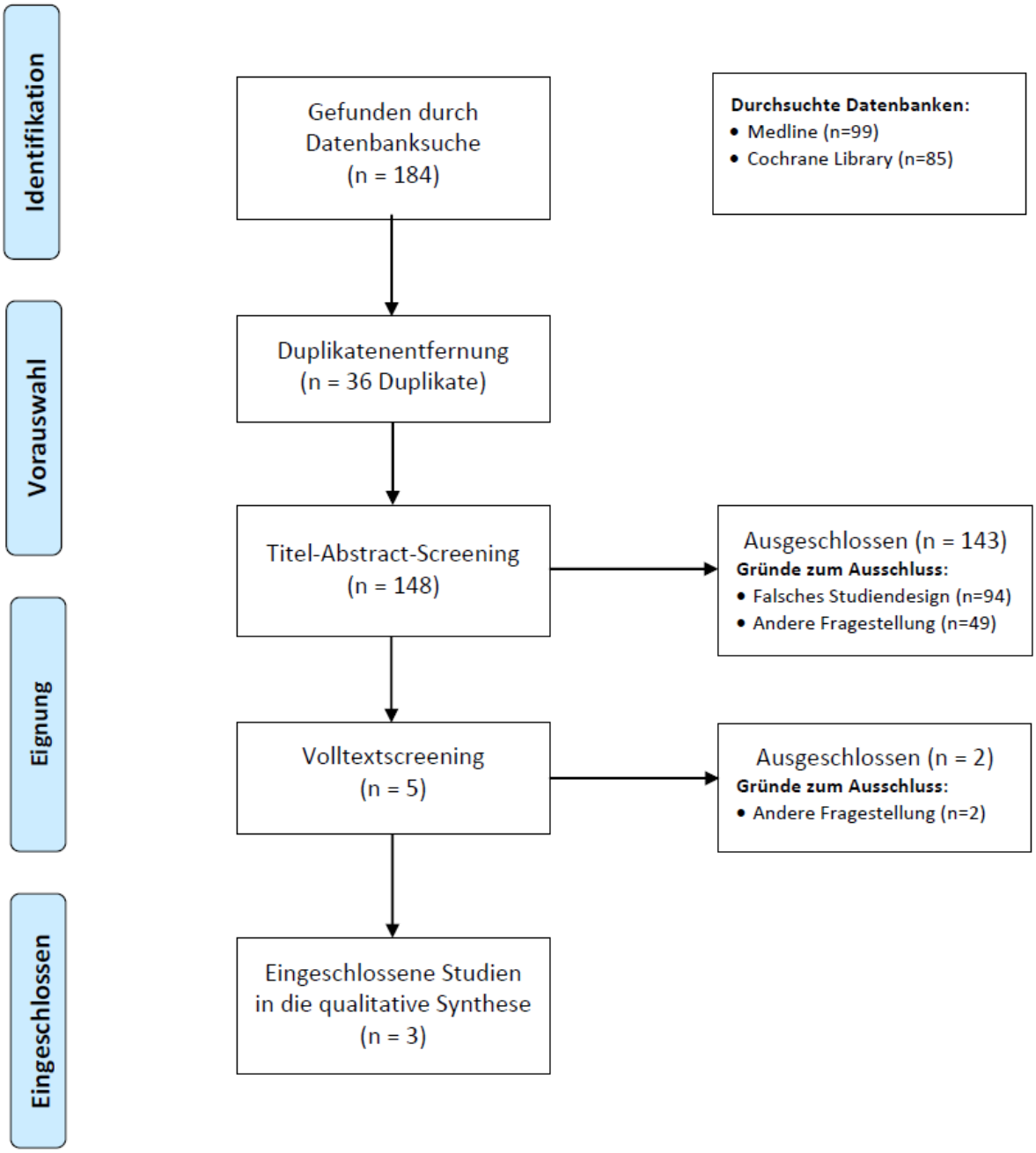
Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Dose Fractionation, Radiation"] |
| #5 | [mh "Dose-Response Relationship, Radiation"] |
| #6 | [mh "Radiotherapy Dosage"] |
| #7 | ((radiotherap* or radiat*) and (dose or dosage or regimen* or schedule*)):ti,ab,kw |
| #8 | (hypofractionat* or hypo-fraction* or hypofraction*):ti,ab,kw |
| #9 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 |
| #10 | #3 and #9 |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 157)
Gefunden durch Handsuche (n = 1)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=153)
• Cochrane Library (n=4)
Duplikatenentfernung (n = 3 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 154)
Ausgeschlossen (n = 129)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=13)
• Andere Fragestellung (n=114)
• Andere Erkrankung (n=2)
Volltextscreening (n = 26)
Ausgeschlossen (n = 20)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=8)
• Andere Fragestellung (n=5)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=8)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 5)

PRISMA (RCTs):




**Suche II: Kombination mit ADT**

Schlüsselfragen:

- Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils oder bei lokal fortgeschrittenem PCa der fokale intraprostatische Boost + IMRT der Prostata kombiniert mit einer ADT im Vergleich zur alleinigen IMRT der Prostata kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?
- Ist bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa (N0 im PET-CT) die adjuvante Bestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete zusätzlich zu einer

Prostatabestrahlung (IMRT + IGRT) kombiniert mit einer ADT gegenüber einer Prostatabestrahlung (IMRT + IGRT) kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?

- Ist die ADT + Abirateron kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) gegenüber einer ADT kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) für Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom (Nx/N0 M0) mit 2 oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?
- Ist die ADT + Abirateron kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) gegenüber einer ADT kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) für Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom cN1 M0 (nach EAU Klassifikation) mit 2 oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?

Am 22.08.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2018 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss. Da nur wenige systematische Reviews die Fragestellung beantworteten, wurde am 02.09.2024 eine ergänzende Suche nach RCTs mit der gleichen Suchstrategie vorgenommen. Hierbei wurden nur Treffer ab 2021 eingeschlossen.

Medline

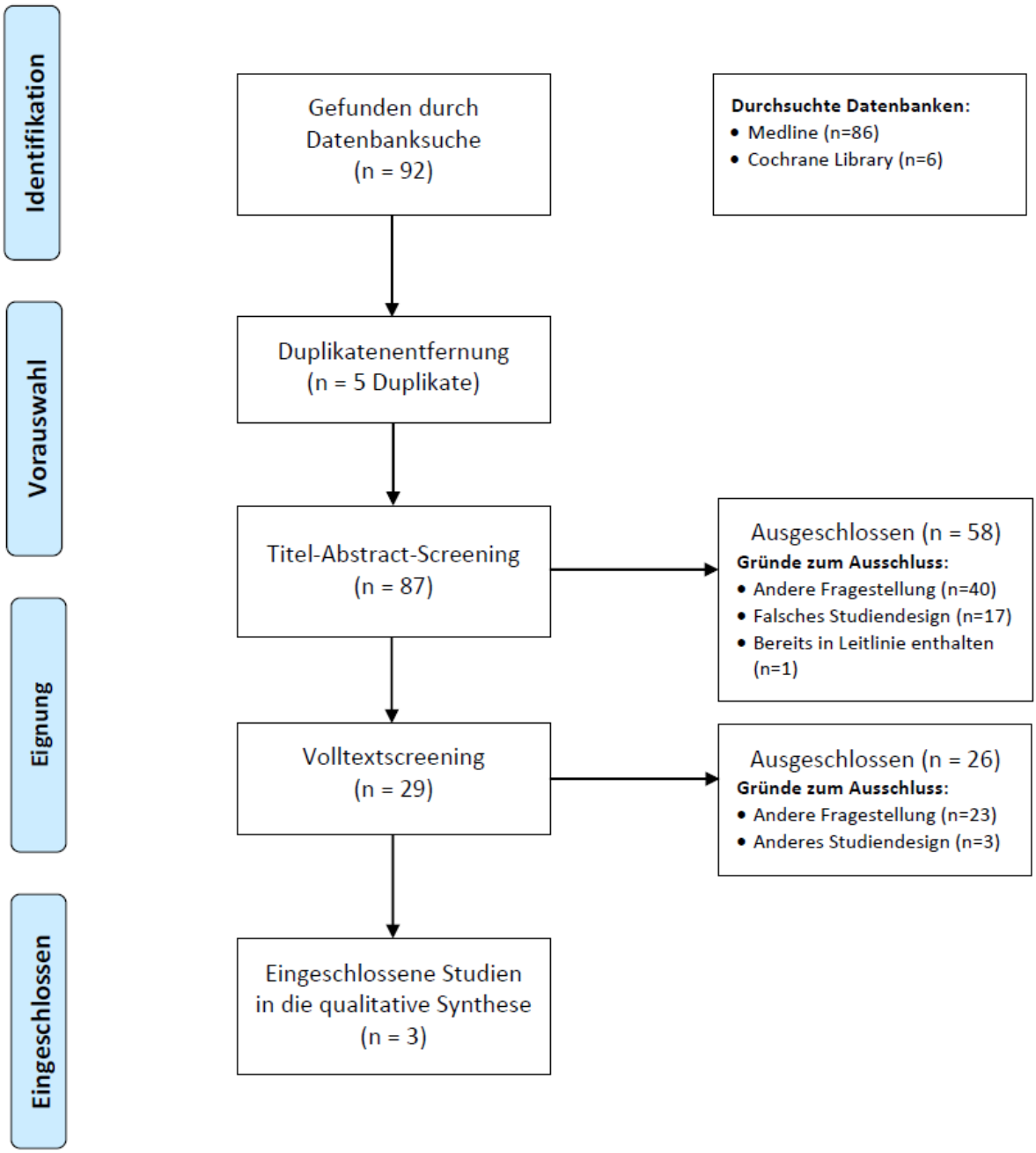
| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Radiotherapy/ |
| 5 | (radiation or radiotherap* or radiationtherap*).ti,ab,kw. |
| 6 | 4 or 5 |
| 7 | ((pelvic or nod* or lymph* or focal or intraprostatic or adjuvant or additional* or added or supplementar*) adj3 (radiation* or irradiation* or radiotherapy* or boost*)).ti,ab,kw. |
| 8 | exp Abiraterone Acetate/ |
| 9 | (abirateron* or Zytiga or CB 7630 or CB-7630 or CB7630 or CB-7598 or CB 7598 or CB7598).mp. |
| 10 | 7 or 8 or 9 |
| 11 | 3 and 6 and 10 |
| 12 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. *(Suche nach Übersichtsarbeiten)* |

| # | Suche |
|---|---|
| | (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. *(Suche nach RCTs)* |
| 13 | 11 and 12 |
| 16 | limit 13 to (yr="2018 -Current" and (english or german)) |

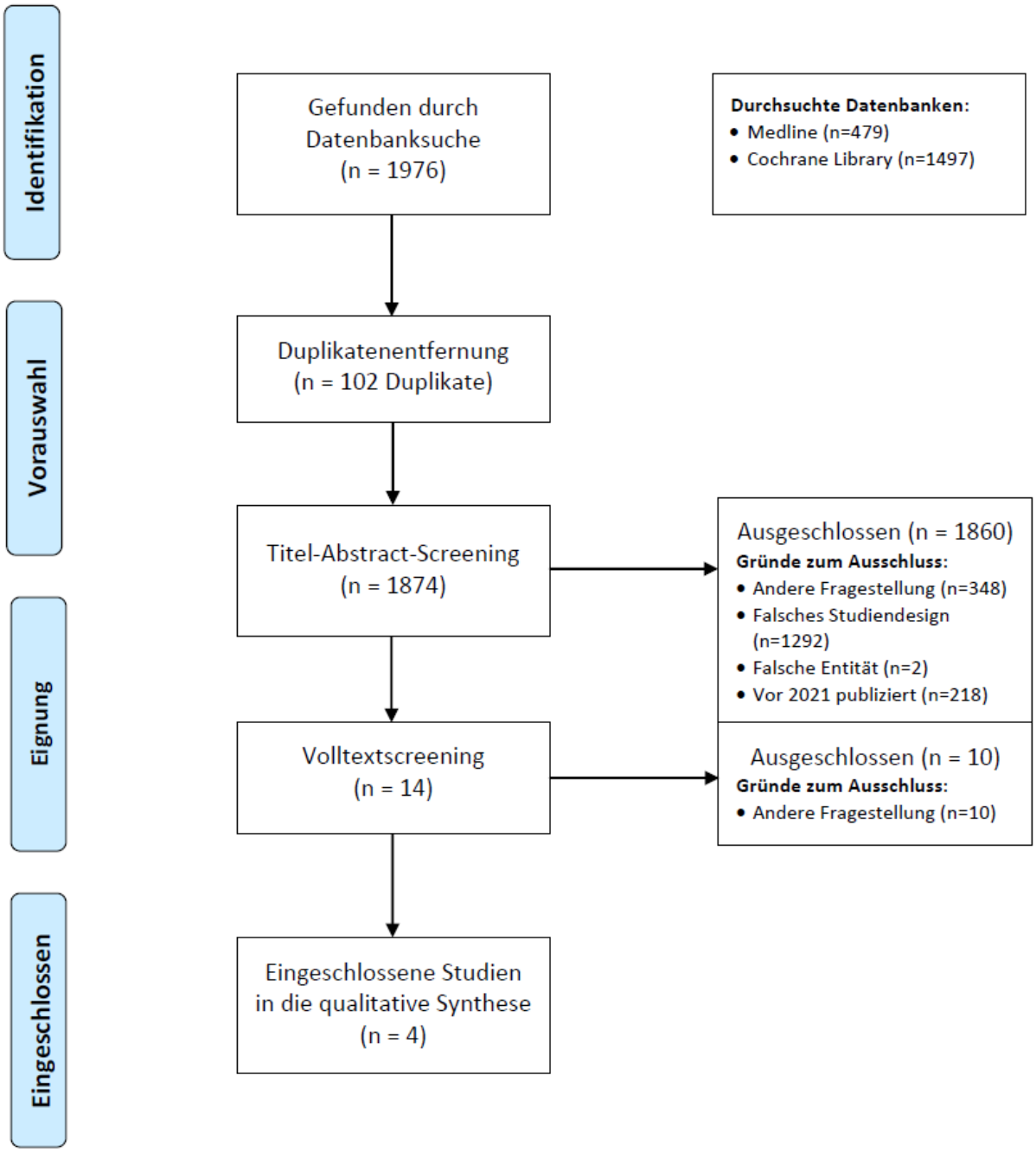
Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Radiotherapy"] |
| #5 | (radiation or radiotherap* or radiationtherap*):ti,ab,kw |
| #6 | #4 or #5 |
| #7 | ((pelvic or nod* or lymph* or focal or intraprostatic or adjuvant or additional* or added or supplementar*) and (radiation* or irradiation* or radiotherapy* or boost*)):ti,ab,kw |
| #8 | [mh "Abiraterone Acetate"] |
| #9 | (abirateron* or Zytiga or CB 7630 or CB-7630 or CB7630 or CB-7598 or CB 7598 or CB7598):ti,ab,kw |
| #10 | #7 or #8 or #9 |
| #11 | #3 and #6 and #10 |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 92)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=86)
• Cochrane Library (n=6)
Duplikatenentfernung (n = 5 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 87)
Ausgeschlossen (n = 58)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=40)
• Falsches Studiendesign (n=17)
• Bereits in Leitlinie enthalten (n=1)
Volltextscreening (n = 29)
Ausgeschlossen (n = 26)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=23)
• Anderes Studiendesign (n=3)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 3)

PRISMA (RCTs):




**Suche III: Adjuvante Strahlentherapie**

Schlüsselfragen:

- Ist die adjuvante Strahlentherapie bei Risikofaktoren (ISUP 4-5, R1/Ro, PT3-4) nach radikaler Prostatektomie (PSA nicht messbar) im Vergleich zu einer frühen Salvage-Radiotherapie (PSA<0,5 ng/ml) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen und in Bezug auf die Akut- Spätfolgen zumindest gleichwertig)?

Am 20.08.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2020 bis

aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss. Da keine systematischen Reviews gefunden werden konnten, wurde für das Jahr 2024 ergänzend eine Suche nach RCTs mit der gleichen Suchstrategie vorgenommen.

Suchstrategien:

Medline

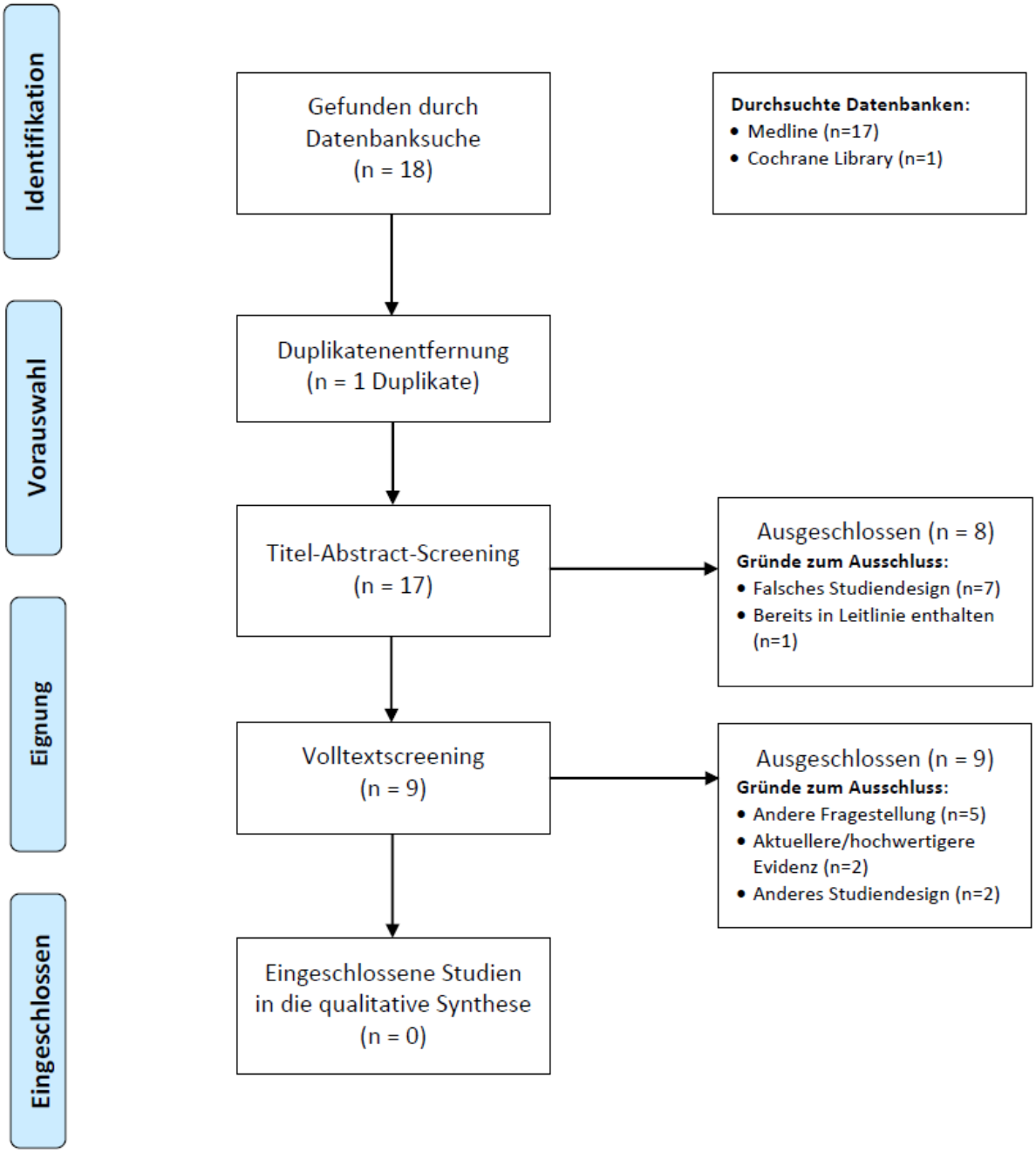
| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Radiotherapy, Adjuvant/ |
| 5 | ((radiation or radiotherap* or radiationtherap*) and adjuvant).ti,ab,kw. |
| 6 | 4 or 5 |
| 7 | exp Salvage Therapy/ |
| 8 | exp Radiotherapy/ |
| 9 | (radiation or radiotherap* or radiationtherap*).ti,ab,kw. |
| 10 | 8 or 9 |
| 11 | salvage.ti,ab,kw. |
| 12 | 10 and 11 |
| 13 | 7 or 12 |
| 14 | 3 and 6 and 13 |
| 15 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. *(Suche nach RCTs)* |
| 16 | 14 and 15 |
| 17 | limit 16 to (yr="2020 -Current" and (english or german)) *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>limit 16 to (yr="2024 -Current" and (english or german)) *(Suche nach RCTs)* |

Cochrane Library

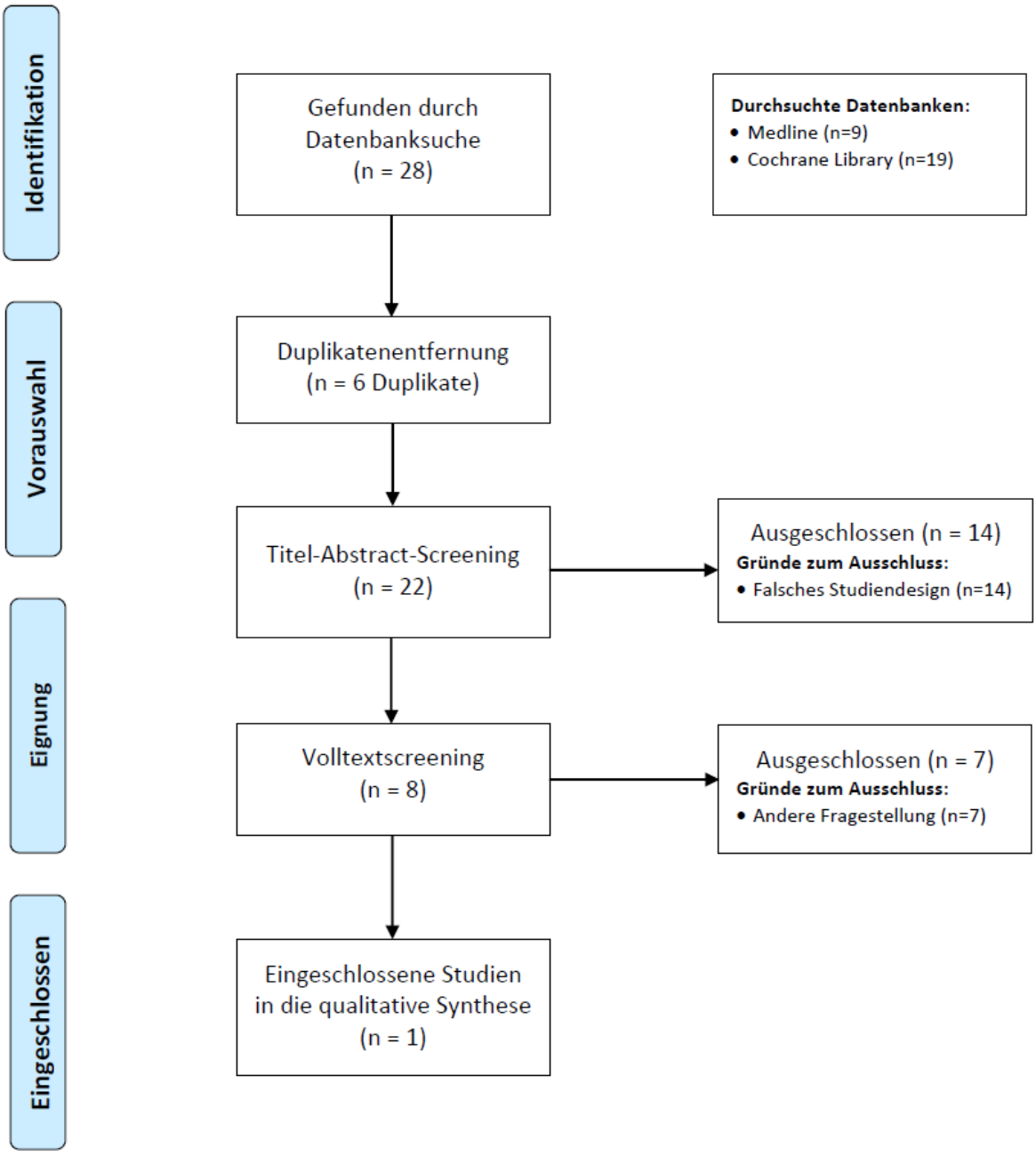
| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |

| # | Suche |
|---|---|
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Radiotherapy, Adjuvant"] |
| #5 | ((radiation or radiotherap* or radiationtherap*) and adjuvant):ti,ab,kw |
| #6 | #4 or #5 |
| #7 | [mh "Salvage Therapy"] |
| #8 | [mh "Radiotherapy"] |
| #9 | (radiation or radiotherap* or radiationtherap*):ti,ab,kw |
| #10 | #8 or #9 |
| #11 | salvage:ti,ab,kw |
| #12 | #10 or #11 |
| #13 | #7 or #12 |
| #14 | #3 and #6 and #13 |
| #15 | #14 with Cochrane Library publication date Between Oct 2020 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |
| #16 | #14 with Publication Year from 2024 to 2024, in Trials |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 18)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=17)
• Cochrane Library (n=1)
Duplikatenentfernung (n = 1 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 17)
Ausgeschlossen (n = 8)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=7)
• Bereits in Leitlinie enthalten (n=1)
Volltextscreening (n = 9)
Ausgeschlossen (n = 9)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=5)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=2)
• Anderes Studiendesign (n=2)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 0)

PRISMA (RCTs):




## 5.2.7. AG Radikale Prostatektomie

Für die von der AG definierten Schlüsselfragen (s. Kapitel 4) wurde am 07.06.2024 eine Suche nach aggregierter Evidenz in Medline und der Cochrane Library gestartet. Eingeschlossen wurden nur Übersichtsarbeiten in englischer oder deutscher Sprache, die seit 2018 publiziert wurden. Um das Verzerrungsrisiko möglichst gering zu halten, lag der Fokus dabei auf Übersichtsarbeiten, die ausschließlich RCTs inkludierten oder separate Ergebnisauswertungen zu RCTs präsentierten.

Suchstrategien:

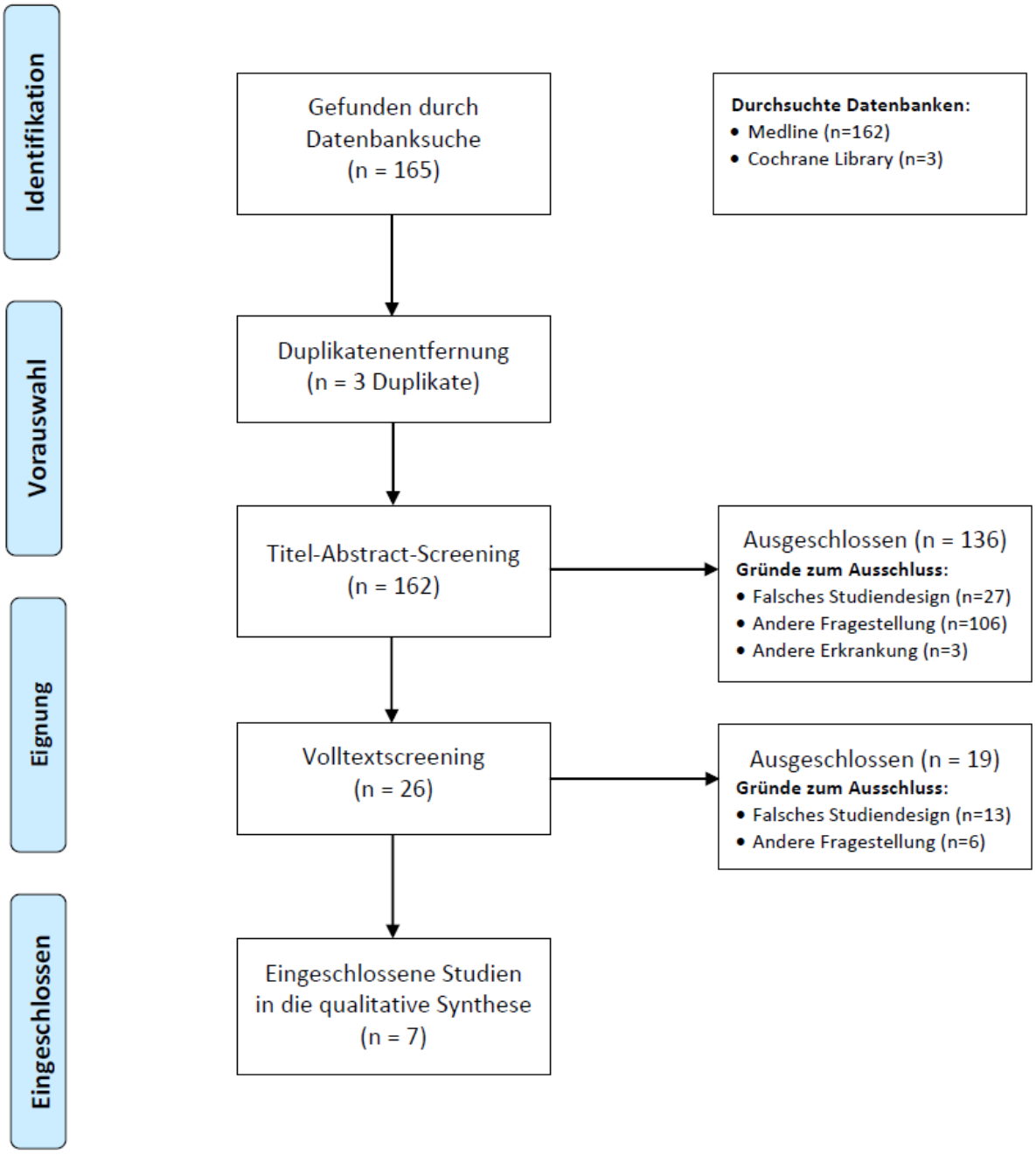
Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Prostatectomy/ |
| 5 | prostatectom*.ti,ab,kw. |
| 6 | (prostat* adj3 (remov* or resect*)).ti,ab,kw. |
| 7 | 4 or 5 or 6 |
| 8 | (open or radical or standard or conventional or simple).ti,ab,kw. |
| 9 | exp Organ Sparing Treatments/ |
| 10 | exp Robotic Surgical Procedures/ |
| 11 | (robot* or robot-assisted).ti,ab,kw. |
| 12 | exp Laparoscopy/ |
| 13 | (laparoscop* or endoscopic).ti,ab,kw. |
| 14 | 7 and 8 |
| 15 | 7 and 9 |
| 16 | 10 or 11 |
| 17 | 7 and 16 |
| 18 | 12 or 13 |
| 19 | 7 and 18 |
| 20 | 14 and (15 or 17 or 19) |
| 21 | 15 and (17 or 19) |
| 22 | 17 and 19 |
| 23 | 20 or 21 or 22 |
| 24 | 3 and 23 |
| 25 | exp animals/ not humans/ |
| 26 | 24 not 25 |
| 27 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 28 | 26 and 27 |
| 29 | limit 28 to (yr="2018 -Current" and (english or german)) |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Prostatectomy"] |
| #5 | (prostat* and (remov* or resect*)):ti,ab,kw |
| #6 | #4 or #5 or #6 |
| #7 | (open or radical or standard or conventional or simple):ti,ab,kw |
| #8 | #4 or #5 or #6 or #7 |
| #9 | [mh "Organ Sparing Treatments"] |
| #10 | [mh "Robotic Surgical Procedures"] |
| #11 | (robot* or robot-assisted):ti,ab,kw |
| #12 | [mh "Laparoscopy"] |
| #13 | (laparoscop* or endoscopic):ti,ab,kw |
| #14 | #7 and #8 |
| #15 | #7 and #9 |
| #16 | #10 or #11 |
| #17 | #7 and #16 |
| #18 | #12 or #13 |
| #19 | #7 and #18 |
| #20 | #14 and (#15 or #17 or #19) |
| #21 | #15 and (#17 or #19) |
| #22 | #17 and #19 |
| #23 | #20 or #21 or #22 |
| #24 | #3 and #23 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):




### 5.2.8. Übergreifende Suche

Für die von der AG-übergreifende Suche (s. Schlüsselfragen Kapitel 4), welche Evidenz für die AGs Radikale Prostatektomie, Brachtherapie, perkutane Strahlentherapie und Aktive Überwachung liefern sollte, wurde am 22.05.2024 eine Suche nach aggregierter Evidenz in Medline und der Cochrane Library gestartet. Eingeschlossen wurden nur Übersichtsarbeiten in englischer oder deutscher Sprache, die seit 2018 publiziert wurden.

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Radiotherapy/ |
| 5 | (radiation or radiotherap* or radiationtherap*).ti,ab,kw. |
| 6 | 4 or 5 |
| 7 | exp Prostatectomy/ |
| 8 | prostatectom*.ti,ab,kw. |
| 9 | (prostat* adj3 (remov* or resect*)).ti,ab,kw. |
| 10 | 7 or 8 or 9 |
| 11 | exp Brachytherapy/ |
| 12 | Brachytherap*.ti,ab,kw. |
| 13 | curietherap*.ti,ab,kw. |
| 14 | (radioisotope* or plaque therap* or radiotherap* or irradiation or radiation).ti,ab,kw. |
| 15 | (surface or intracav* or interstitial*).ti,ab,kw. |
| 16 | 14 and 15 |
| 17 | 11 or 12 or 13 or 16 |
| 18 | exp Watchful Waiting/ |
| 19 | active surveillance.ti,ab,kw. |
| 20 | (watch* adj2 wait*).ti,ab,kw. |
| 21 | ((careful* or prostat*) adj2 monitor*).ti,ab,kw. |
| 22 | ((defer* or delay* or expectant*) adj2 (treatment* or management*)).ti,ab,kw. |
| 23 | ((observ* or surveillance or monitoring) adj3 prostat*).ti,ab,kw. |
| 24 | 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 |
| 25 | exp Hormone Replacement Therapy/ |
| 26 | exp Hormone Antagonists/ |
| 27 | (Androgen Deprivation adj2 (Therap* or treatment*)).ti,ab,kw. |
| 28 | (hormone adj2 (Therap* or treatment*)).ti,ab,kw. |
| 29 | 25 or 26 or 27 or 28 |
| 30 | exp Dose Fractionation, Radiation/ |
| 31 | exp Dose-Response Relationship, Radiation/ |

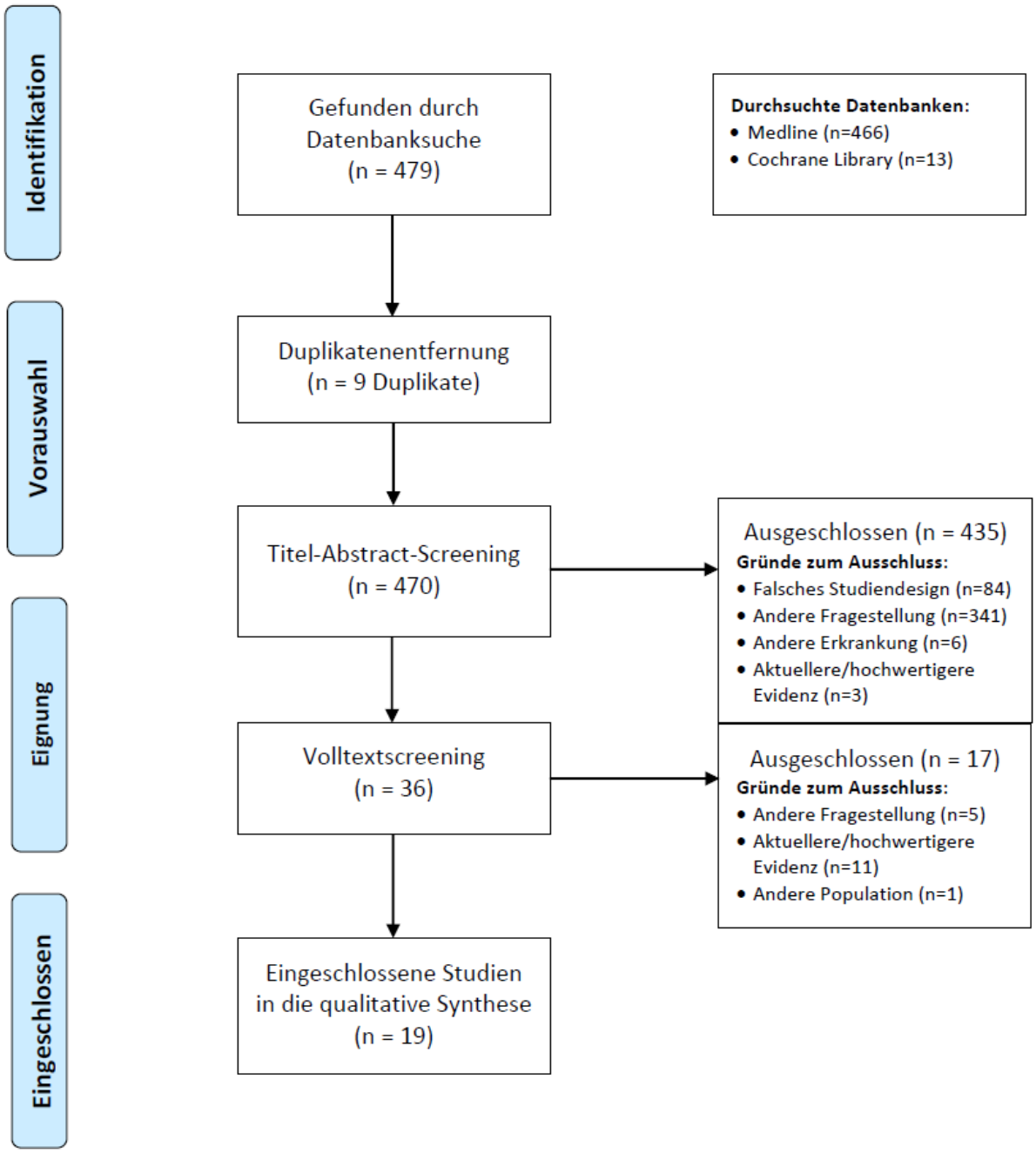
| # | Suche |
|---|---|
| 32 | exp Radiotherapy Dosage/ |
| 33 | ((radiotherap* or radiat*) adj2 (dose or dosage or regimen* or schedule*)).ti,ab,kw. |
| 34 | (hypofractionat* or hypo-fraction* or hypofraction*).mp. |
| 35 | 30 or 31 or 32 or 33 or 34 |
| 36 | 6 and (10 or 17 or 24 or 29 or 35) |
| 37 | 10 and (17 or 24 or 29 or 35) |
| 38 | 17 and (24 or 29 or 35) |
| 39 | 24 and (29 or 35) |
| 40 | 29 and 35 |
| 41 | 36 or 37 or 38 or 39 or 40 |
| 42 | 3 and 41 |
| 43 | exp animals/ not humans/ |
| 44 | 42 not 43 |
| 45 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 46 | 44 and 46 |
| 47 | limit 46 to (yr="2018 -Current" and (english or german)) |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Radiotherapy"] |
| #5 | (radiation or radiotherap* or radiationtherap*):ti,ab,kw |
| #6 | #4 or #5 |
| #7 | [mh "Prostatectomy"] |
| #8 | prostatectom*:ti,ab,kw |
| #9 | (prostat* and (remov* or resect*)):ti,ab,kw |
| #10 | #7 or #8 or #9 |
| #11 | [mh "Brachytherapy"] |

| # | Suche |
|---|---|
| #12 | Brachytherap*:ti,ab,kw |
| #13 | curietherap*:ti,ab,kw |
| #14 | (radioisotope* or plaque therap* or radiotherap* or irradiation or radiation):ti,ab,kw |
| #15 | (surface or intracav* or interstitial*):ti,ab,kw |
| #16 | #14 and #15 |
| #17 | #11 or #12 or #13 or #16 |
| #18 | [mh "Watchful Waiting"] |
| #19 | active surveillance:ti,ab,kw |
| #20 | (watch* and wait*):ti,ab,kw |
| #21 | ((careful* or prostat*) and monitor*):ti,ab,kw |
| #22 | ((defer* or delay* or expectant*) and (treatment* or management*)):ti,ab,kw |
| #23 | (observ* or surveillance or monitoring):ti,ab,kw |
| #24 | #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 |
| #25 | [mh "Hormone Replacement Therapy"] |
| #26 | [mh "Hormone Antagonists"] |
| #27 | (Androgen Deprivation and (Therap* or treatment*)):ti,ab,kw |
| #28 | (hormone and (Therap* or treatment*)):ti,ab,kw |
| #29 | #25 or #26 or #27 or #28 |
| #30 | [mh "Dose Fractionation, Radiation"] |
| #31 | [mh "Dose-Response Relationship, Radiation"] |
| #32 | [mh "Radiotherapy Dosage"] |
| #33 | ((radiotherap* or radiat*) and (dose or dosage or regimen* or schedule*)):ti,ab,kw |
| #34 | (hypofractionat* or hypo-fraction* or hypofraction*):ti,ab,kw |
| #35 | #30 or #31 or #32 or #33 or #34 |
| #36 | #6 and (#10 or #17 or #24 or #29 or #35) |
| #37 | #10 and (#17 or #24 or #29 or #35) |
| #38 | #17 and (#24 or #29 or #35) |
| #39 | #24 and (#29 or #35) |
| #40 | #29 and #35 |
| #41 | #36 or #37 or #38 or #39 or #40 |
| #42 | #3 and #41 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):




Auf Basis der übergeordneten Recherche ergab sich die Frage, ob es neuere Publikationen zum Vergleich der Therapieoptionen Aktive Überwachung vs. Strahlentherapie vs. radikale Prostatektomie gibt. In den dort extrahierten Reviews wurden nur die 10-Jahresdaten der ProtecT Studie (NCT02044172) berücksichtigt, wohingegen bereits in Version 7 dieser Leitlinie im Hintergrundtext die 15-Jahresdaten einflossen. Eine ergänzende strukturierte Handsuche ermittelte einen systematischen Evidenzbericht des NICE mit Einschluss der ProtecT Studie (NCT02044172) aus dem Jahr 2019 (Suche im

März 2018) zum Vergleich der Therapieoptionen, sowie die Publikation zu den 15-Jahres-Daten dieser Studie aus einer gezielten Suche im Studienregister.

## 5.3. Schema der Evidenzklassifikation

Für die Evidenzklassifikation wurden, wie in der Vorgängerversion der Leitlinie, die SIGN Kriterien benutzt. Für die Aktualisierung zu Version 9 ist es geplant, die Evidenzgraduierung auf Oxford 2011 oder GRADE umzustellen.

**Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung in Anlehnung an SIGN [5]**

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

# 5.4. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

## 5.4.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 6), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln.

**Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung**

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Ausdrucksweise |
|---|---|---|
| **A** | Starke Empfehlung | soll/soll nicht |
| **B** | Empfehlung | sollte/sollte nicht |
| **0** | Empfehlung offen | kann |

## 5.4.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Die Empfehlungen und Statements der Leitlinie wurden von den einzelnen AGs ausgearbeitet und anschließend der gesamten Leitliniengruppe zur Prüfung und Kommentierung vorgelegt. Anschließend wurden diese konsentiert.

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz, d. h. ein hoher Evidenzgrad (z. B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs führt in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“)).

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

## 5.4.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Für die Verabschiedung von Empfehlungen galten die Konsensregeln gemäß AWMF-Regelwerk [6].

Im Vorfeld zur Konsensuskonferenz wurden die in den AGs erarbeiteten Empfehlungen und Statements online vom 21.10.2024 bis zum 18.11.2024 online vorabgestimmt. Diese Vorabstimmung hatte zum Ziel, die Effizienz der zweitägigen Konsensuskonferenz zu erhöhen. Grundsätzlich wurden mit starkem Konsens (>95 %) angenommene Empfehlungen/Statements ohne relevante inhaltliche Kommentare als verabschiedet gewertet. Erreichten die Empfehlungen und Statements einen ≤95 %-igen Konsens oder enthielten wichtige Kommentare, so wurden sie am 20.11. und 21.11.2024 während der strukturierten Konsensuskonferenz vom NIH-Typ in Berlin erneut diskutiert.

Zu Beginn der Konsensuskonferenz wurden Kleingruppen gebildet, um aufgrund der Größe der Leitliniengruppe eine effiziente Diskussion zu ermöglichen. In den Kleingruppen wurden jeweils die Vorabstimmungsergebnisse diskutiert, die eingegangenen Kommentare aus der Vorabstimmung gesichtet und die Empfehlungen ggf. umformuliert. Anschließend wurden die überarbeiteten Empfehlungen aus den Kleingruppen ins Plenum gebracht und besprochen und ggf. nochmals umformliert, bis ein ausreichender Konsens in der Abstimmung vorlag.

Die Abstimmungen auf der Konsensuskonferenz wurden durch Frau Dr. Nothacker von der AWMF und Herrn Dr. Follmann vom Leitlinienprogramm Onkologie moderiert, um die Neutralität der Abstimmung zu gewährleisten. Alle Verfahren der Konsensusfindung folgen dem AWMF-Regelwerk [6] gemäß dem Verfahren einer strukturierten Konsensuskonferenz:

- Vorstellung des Kapitels und der Empfehlungen durch die AG-Leiter
- gegebenenfalls inhaltliche Klärung und Aufnahme von Änderungsvorschlägen
- Abstimmung aller Vorschläge
- falls kein Konsens > 75 % erzielt wurde, erneute Diskussion und Abstimmung.

Abstimmungsberechtigt waren die jeweiligen Mandatsträger (in ihrer Abwesenheit der jeweilige Stellvertreter bzw. ein Mandatsträger mit Stimmrechtsübertragung) der Fachgesellschaften und Organisationen. Die Abstimmungsfähigkeit wurde zu Beginn des formalen Abstimmungsverfahrens bestätigt. Von der Abstimmung ausgeschlossen waren die anwesenden Methodiker von UroEvidence, dem Leitlinienprogramm Onkologie und der AWMF. Für die Abstimmung wurde das Konferenztool Vevox (https://www.vevox.com/) genutzt. Die Ergebnisse wurden von Herrn Wenzel präsentiert und dokumentiert.

Die aus Zeitgründen nicht auf der Konsensuskonfernz abgestimmten Empfehlungen und Statements wurden in einer zweiten, virtuellen Konsensuskonferenz am 14. Januar 2025 abgestimmt. Auch zu dieser Konferenz wurden die Empfehlungen/Statements online vorabgestimmt (08.01.2025-12.01.2025).

Ein online durchgeführtes Nachabstimmungsverfahren basierend auf dem DELPHI-Verfahren (schriftlich/online) mit wenigen Inhalten (7 Empfehlungen) schloss sich an (13.2.2025-20.02.2025). Antwortmöglichkeiten pro Empfehlung waren hier: Zustimmung, Enthaltung, Ablehnung (mit alternativem Vorschlag).

Nach Abschluss der Konsultationsphase (26.03.2025 bis 25.04.2025) wurde durch die Steurgruppe beschlossen, dass weitere drei Empfehlungen bzw. Änderungen zur Abstimmung gestellt werden sollten (04.06.2025 bis 13.06.2025). Auch diese Abstimmung basierte auf dem DELPHI-Verfahren (schriftlich/online).

Antwortmöglichkeiten pro Empfehlung waren hier: Zustimmung, Enthaltung, Ablehnung (mit alternativem Vorschlag).

**Tabelle 7: Konsensstärke**

| Konsensstärke | Prozentuale Zustimmung |
|---|---|
| Starker Konsens | > 95% der Stimmberechtigten |
| Konsens | > 75 – 95% der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung | 50 – 75% der Stimmberechtigten |
| Dissens | < 50% der Stimmberechtigten |

# 6. Ableitung der Qualitätsindikatoren

(derzeit in Bearbeitung)

# 7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Diese Leitlinie sowie der Leitlinienreport wurden nach Fertigstellung von der AWMF im 4-Augenprinzip sowie dem Leitlinienprogramm Onkologie begutachtet. Im Anschluss wurde die Leitlinie als Konsultationsfassung auf der Internetseite des Leitlinienprogramms Onkologie und der AWMF publiziert. Die Konsultationsfassung konnte vier Wochen lang vom 26.03.2025 bis zum 25.04.2025 von der Fachöffentlichkeit kommentiert werden. Die eingegangenen Kommentare wurden gesammelt und durch das Steuerungsteam, die AG-Leiter und UroEvidence geprüft. Vorschläge zum Umgang wurden formuliert und sind im Kapitel 11.2 Ergebnisse der Konsultationsphase einsehbar.

Die beteiligten Fachgesellschaften wurden nach Abschluss der Konsultationsphase über die Änderungen informiert (1 Empfehlungsmodifikation, ein ergänzendes Schaubild, eine zusätzliche KANN-Empfehlung).

Die Ergebnisse des Konsultationsverfahrens wurden allen beteiligten Fachexperten und den beteiligten Fachgesellschaften zur zustimmenden Kenntnisnahme vorgelegt. Die Zustimmung und Verabscheidung durch die beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen erfolgte mit der Veröffentlichung der Konsultationsfassung.

# 8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Beim Kick-off Treffen zur Version 7 und 8 am 21.09.2023 wurde beschlossen, dass eine Arbeitsgruppe gegründet wird, welche die Interessenkonflikte bewerten und ein Management zum Umgang mit diesen innerhalb der Leitliniengruppe festlegen soll (Mitglieder: Prof. Dr. Höcht, Dr. Nothacker, Dr. Schmidt, Herr Wenzel, Prof. Dr. Wörmann). Die Interessenkonflikte der Leitliniengruppenmitglieder wurden online über das Interessenkonfliktmanagement Portal der AWMF erhoben. Diese wurden von der Arbeitsgruppe gesichtet und in mehreren Videokonferenzen besprochen.

Folgende Kriterien zum Management der Interessenkonflikte wurden festgehalten:

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

Die Ergebnisse und der Umgang mit den entsprechenden Interessenkonflikten sind in Kapitel 11.1 dargestellt.

# 9. Verbreitung und Implementierung

Die Publikation erfolgt primär über die Websites des Leitlinienprogramms Onkologie und der AWMF. Darüber hinaus soll die Leitlinie über Kongresse und Fachzeitschriften bekannt gemacht werden (Krebskongresse und Kongresse der Fachgesellschaften). Weitere Kongresspräsentationen werden geplant. Zur Leitlinie werden nach der finalen Publikation Laienversionen (Patientenleitlinien) erstellt und ebenfalls frei verfügbar sein. Es wird zeitgleich zur Langversion, eine Kurzversion der Leitlinie publiziert. Eine englische Publikation zur Disseminierung auf internationaler Ebene ist geplant. Die Leitlinieninhalte sind außerdem über die App des Leitlinienprogramms Onkologie abrufbar.

Entwurf

# 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Koordination und Redaktion ..... 8

Tabelle 2: Mandatsträger der Organisationen ..... 9

Tabelle 3: Arbeitsgruppen und Mitglieder ..... 12

Tabelle 4: Bearbeitete Themen und Schlüsselfragen ..... 15

Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung in Anlehnung an SIGN [5] ..... 73

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung ..... 74

Tabelle 7: Konsensstärke ..... 76

# 11. Anhang

## 11.1. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

### Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

**Leitlinienkoordination: Grimm, Marc-Oliver; Schmidt, Stefanie; Wörmann, Bernhard**
**Leitlinie: S3-Leitlinie Prostatakarzinom**
**Registernummer: 043-022OL**

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie,<br>Einstufung bzgl. der Relevanz,<br>Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. med. Aebersold, Daniel | Nein | Mitglied Verwaltungsrat SWAN Isotopen AG | Nein | Nein | Nein | Nein | Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostata-Karzinom, Klinische Tätigkeit: Prostata-Karzinom | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. med. Afshar-Oromieh, Ali | Pharmaunternehmen | Nein | Pharmaunternehmen | Nein | Nein | Nein | Mitglied: DGN, EANM, SGNM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Multiple Publikationen zur PSMA-PET/CT, Klinische Tätigkeit: PSMA-PE/CT und -Therapie | Vortragstätigkeit finanziert von PSMA_Spect-Hersteller. Staging/Rezidivdiagnostik<br><br>COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion |
| Univ.-Prof. Dr. | Sanofi | Roche Oncology, | Art Tempi | Nein | Nein | Nein | Mitglied: European Association of | Advisoryboardtä |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| med. Albers, Peter | Oncology | MSD | | | | | Urology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostatakarzinom Früherkennung und Screening<br>Division Head, DKFZ, Klinische Tätigkeit: Publikationen Bildgebung Prostatakarzinom, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: AUO/AKO Kurse, Persönliche Beziehung: AOK Referenzbegutachtung, Zweitmeinungsarzt AOK Rheinland/Hamburg | tigkeit mit thematischem Bezug, verjährt<br><br>COI: keine: keine |
| Prof. Dr. med. Asbach, Patrick | Berufsverband der Deutschen Radiologie (BDR e.V.) | Nein | European Society of Radiology (ESR), Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Berufsverband der Deutschen Radiologie (BDR), Norddeutsche Röntgengesellschaft, Kongressverein für Radiologische Diagnostik e.V., Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), International Cancer Imaging Society (ICIS) | Nein | Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG | Nein | Mitglied: Berufsverband der Deutschen Radiologie (BDR, e.V.), Mandatsträger, Mitglied: AG Uroradiologie der Deutschen Röntgengesellschaft, Mandatsträger, Wissenschaftliche Tätigkeit: Editor, European Journal of Radiology (Elsevier), Wissenschaftliche Tätigkeit: Anwendung der Prostata MRT im Rahmen der Diagnostik des Prostatakarzinoms (wissenschaftliche Tätigkeit), Klinische Tätigkeit: Durchführung, Befundung und Abrechnung des Prostata MRTs (bei GKV und PKV Patienten), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Prostata-MRT Fortbildungen der Klinik für Radiologie der Charitße | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. Baumann, Freerk | Lilly, Techniker Krankenkasse, Amgen, PINK, Brustkrebs Deutschland, MyAirbag, | Takeda, Novartis, Care for Caya, | Novartis, Lilly, AstraZeneca, Medac, Pfizer, MyAirbag, BMS, Takeda, Takeda, Servier, GSK, Pierre Fabre, Servier, Uniklinik Freiburg, MCI Deutschland, UK | Springer Medizin Verlag | GBA Projekt "INTEGRATION". Kombinierte Ernährungs- und körperliche Aktivitätsintervention während einer onkologischen | MyAirbag GmbH. Diese Firma bietet Qualifikations-möglichkeiten für Therapeuten an. | Mitglied: Präsidiumsmitglied im Deutschen Verband für Gesundheitssport und Sporttherapie (DVGS) , Mitglied: Vorstandsmitglied in der "Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie" (AGSMO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V , Mitglied: Mitglied des Fachausschuss | Beratertätigkeit für zahlreiche Firmen immer für das Thema Bewegung und Sport, kein unmittelbarer thematischer |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie,<br>Einstufung bzgl. der Relevanz,<br>Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Takeda, Wilhelm Sander Stiftung, Mercator Research Center Ruhr GmbH (2019) | | Hamburg Eppendorf, Waldburg Zeil Kliniken, IST Hochschule, Janssen-Cilag, Jenapharm, Event lab, Boehringer Ingelheim, Onkowissen.de,Europäische FH Rhein/Erft, Selinke Schmitz Kommunikationsagentur, Krebsgesellschaft Rheinland Pfalz, streamedup! GmbH, STAR Healthcare, MSD, Serbiss-Weitbrecht, Hexal, MedConcept, Amgen, Aurikamed, Uni Rom, Aristo Pharma, König und May GmbH, Eisai, 2019: Medkom, Celgene, Convent GmbH, Nutricia GmbH, Leukämiehilfe Rhein Main, Paracelsus Kliniken Deutschland, Ärztekammer Hamburg, Nationale Gesundheits-AKADEMIE NGA GmbH, Rexrodt v Fircks Stiftung, Riemser, Brustzentrum Rhein-Ruhr, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, GHD Gesundheits GmbH, | | Therapie", Deutsche Krebshilfe. IMPLEMENT-Projekt., Deutsche Krebshilfe. Evaluation Modellprojekt zur Qualifikation von Übungsleitern. | | "Prävention und Früherkennung" der Deutschen Krebshilfe, Mitglied: Beirat BRCA-Netzwerk (Patienten) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Kein Kliniker, sondern Sportwissenschaftler. Bewegungstherapie in der Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT), Persönliche Beziehung: Christa Szymanski hat Anteile der Firma MyAirbag GmbH, die Fortbildungen für Bewegungstherapeuten anbietet. | Bezug<br><br>COI: keine: keine |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie,<br>Einstufung bzgl. der Relevanz,<br>Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baxter, DSHS Köln, Hamburger Krebsgesellschaft, Helios Krefeld KH, Medupdate GmbH, CompuGroup Medical SE, Roche, UK Würzburg, Solution Akademie, , Jährliches Symposium Bewegungstherapie in der Onkologie. Sponsoren: Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, AMGEN, Takeda, Nutricia, Boehringer Ingelheim, Astrazeneca, Abbvie, Celgene, Baxter, Servier , Trainingsgeräte von der Firma Technogym, Proxomed und Galileo, OTT-Fortbildungen für Sport- und Physiotherapeuten | | | | | |
| Berkholz, Anne | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | COI: keine: keine |
| PD Dr. Beyer, Burkhard | Nein | Nein | AstraZeneca, Roche Diagnostics | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Arbeitskreis Rehabilitation der DGU, Vorsitzender, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostatakarzinom Value-based-Healthcare, Klinische Tätigkeit: Uro-onkologische Rehabilitation | COI: gering: Diagnostik, medikamentöse Therapie, Limitierung von Leitungsfunktio |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | n<br><br>Vortrags-/oder Schulungstätigkeit der Industrie Thema Biomarker Prostatakarzinom |
| Prof. Dr. med. Blana, Andreas | Nein | EDAP TMS | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Moderate Interessenkonflikte für HIFU<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung |
| Prof. Dr. med. Bolenz, Christian | Verschiedene Gerichte | Nein | Bayer, J, AstraZenea, BMS | Nein | ERBE Elektromedizin | Nein | Mitglied: DGU, Schatzmeister, Wissenschaftliche Tätigkeit: BRIDGE Consortium e.V. , Klinische Tätigkeit: Uro-Onkologie | COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion |
| Prof. Dr. med. Borkowetz, Angelika | Nein | Nein | Stebabiotech, Janssen, Apogepha, Ipsen, Astellas, Pfizer, Merck, MSD | Nein | Nein | Nein | Mitglied: DGU (Tätigkeit in Arbeitskreis Fokale Therapie und Mikrotherapie und Ökonomie, Qualitätsmanagement und Versorgungsforschung; Uroevidence), Mitglied: DEGUM, Mitglied: Deutsche Kontinenzgesellschaft, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft (Arbeitskreis Urologische Onkologie), Wissenschaftliche Tätigkeit: MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fokale Therapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Biomarker, Klinische Tätigkeit: Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: | Fokale Therapien - Vortragstätigkeit gering, Systemtherapie: rege Vortragstätigkeit, nicht einzelne Vorträge<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie und Imaging, Klinische Tätigkeit: Fokale Therapie, Klinische Tätigkeit: Biomarker | |
| Brysch, Joanna | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Teamassistenz UroEvidence der DGU | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. med. Burchardt, Martin | Herausgeber "World Journal of Urology" Springer Medicine Editorial Board "Der Urologe" Springer Medizin, Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Sprecher Zertifizierungskommission Uroonkologische Zentren der DKG ca. 4 Jahre | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. med. Burger, Maximilian | medac | Oncofid, MSD, photocure | medac, MSD, BMS, Bayer Healthcare, Janssen , Ipsen, Pfizer, Takeda , Astellas, Ferring | Thieme | Nein | Nein | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, Generalsekretär, Mitglied: Bayerische Urologenvereinigung, Mitglied , Wissenschaftliche Tätigkeit: Harnblasenkarzinom und Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: operative und medikamentöse Therapie des Harnblasen-, Nierenzell- und Prostatakarzinom , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ostbayerischer Dialog, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Oberpfälzer Urologen e.V. | Beratungs- und Vortragstätigkeit zu Systemtherapie verschiedene Firmen, moderate COI auch für PCA<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung |
| PD Dr. med. Böhmer, Dirk | Nein | Nein | Varian Medical Systems | Nein | EORTC, Hauptsponsor: Ferring AG | Nein | Mitglied: DEGRO, Mitglied: DKG, Mitglied: ARO, Mitglied: BvDSt, Wissenschaftliche Tätigkeit: Zahlreiche Publikationen zum Thema Prostatakarzinom. Dazu gehören | Studienleitung EORTC Studie Hauptsponsor Ferring |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Übersichtsartikel und Originalarbeiten, Klinische Tätigkeit: Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom | Hormontherapie moderat<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung |
| Carl, Ernst-Günther | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | COI: keine: keine |
| Ehrmann, Udo | - | - | - | - | - | - | Mitglied: ehrenamtliches Vorstandsmitglied des Bundesverbands Prostatakrebs-Selbsthilfe e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: -, Klinische Tätigkeit: -, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: -, Persönliche Beziehung: - | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. med. Eiber, Matthias | Blue Earth Diagostics Ltd (BED), Parexel, Point Biopharma, Bayer | Janssen, Telix, Bayer | Eckert Ziegler, Novartis/AAA, AUO/AKO | Nein | BED, Novartis | Patent rhPSMA | Mitglied: EANM, SNMMI | PSMA: Diagnostik und Radioliganden-Therapie: moderat-Beratungs- und Forschungstätigkeit, Erlöse aus Patent<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung |
| Dr. Follmann, Markus | Expertenpool Innofonds | Nein | Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF , Studentenunterricht MSE Studiengang Mainz "Health Care | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, Mitglied: GRADE , Mitglied: Guidelines International Network , Mitglied: Netzwerk Versorgungsforschung , Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodik | COI: keine: keine |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Research" | | | | EbM und Leitlinien , Wissenschaftliche Tätigkeit: LL-basierte Qualitätsindikatoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: QS Zyklus in der Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und AWMF Leitlinienberaterseminaren | |
| Prof. Dr. med. Franiel, Tobias | Nein | Bayer AG | Bayer AG, SAegelung Medizintechnik GmbH | Nein | ZIM, BMWF | Nein | Mitglied: DRG (RAdiologie), Vorstandsmitglied der AG Uroradiologie der DRG, Wissenschaftliche Tätigkeit: MRT der Prostata PAE, Klinische Tätigkeit: Diagnostische und interventionelle Radiologie | Bildgebung : MRT<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung |
| Prof. Dr. med. Fröhner, Michael | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Organisation von Fortbildungsveranstaltungen mit Industriebeteiligung: Chemnitzer Urologenabende, Urologisches Wintersymposium, Urologisches Sommersymposium, Kinderurologiesymposium | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. Ganswindt, Ute | Nein | Pharma Mar S.A., Astellas Pharma | Janssen-Cilag Pharma GmbH, Astellas Pharma , Novocure, Brainlab GmbH, SerBiss / Takeda, Carl Zeiss Meditec AG | Pharma Mar S.A. | Nein | Nein | Mitglied: DEGRO ESTRO DKG ÖGRO OGHO DONKO ÖGS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Radioonkologie, Prostata, HNO, IMRT | einmaliger Vortrag finanziert von Hersteller von Enzalutamid<br><br>COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion |
| Prof. Dr. Goebell, Peter | Nein | Apogepha, AstraZeneca, Bayer | Accord, Apogepha, AstraZeneca, Bayer, | Bayer, Recordati | Arquer Diagnostics Ltd.; AstraZeneca; | Nein | Mitglied: Mitglied Deutsche Gesellschaft für Urologie, Mitglied: Mitgliedschaft | Beratungs- und Forschungstätig |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| J. | | , Bristol-Myers-Squibb, Accord, Astellas, Cepheid, EISAI, EUSA, Immunomedics, IPSEN, Jansssen, MERCK, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi | BMS, EISAI, EUSA, HEXAL, Ipsen, Janssen, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Photocure, Urotrials, Recordati, Orion | | Bayer; Bristol-Myers Squibb; Cepheid; Concile; Ipsen; Janssen-Cilag; MSD; Novartis;Pfizer; Seagen Inc.; Zetiq Technologies | | Berufsverband der Deutschen Urologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uro-Onkologie, Klinische Tätigkeit: Gesamtes Spektrum der konservativen und operativen Urologie (außer daVinci) | keit für verschiedene Firmen<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung Systemtherapie |
| Prof. Dr. med. habil. Grimm, Marc-Oliver | Nein | Astra Zeneca, Astellas, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, EUSA Pharma, Ipsen Pharma, Janssen Cilag, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer Pharma, Roche Pharma, Gilead, Eisai | Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck Serono, MSD, Pfizer Phamra, EUSA, Ipsen, Janssen Cilag, Takeda | Nein | Intuitive surgical, Bristol Myers Squibb, Bayer Health Care | Nein | Mitglied: ESOU (Vorstandsmitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierenzell- und Urothelkarzinom, Immuntherapie, Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: Uroonkologie | Zahlreiche Advisoryboardtätigkeiten auch für Prostatakarzinom, Forschungsunterstützung Bayer<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung medikamentöse Therapie |
| Prof. Dr.-Ing. Guderian, Joachim | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: BPS / Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe , Mitglied: Mitglied und stellvertr. Vorsitzender der Prostata-SHG Münster | COI: keine: keine |
| Univ.-Prof. Dr. med. Hadaschik, Boris | Janssen, ABX, Bayer, Astellas, AstraZeneca, Lightpoint | alle o.g. Firmen | Curagita | siehe Pubmed | Breite uroonkologische Studientätigkeit, DFG, DKH, BMBF, Novartis, BMS | Uromed | Mitglied: DGU (Mitglied des Vorstandes), AKFM, AUO, AAEU, EAU, AUA, DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uroonkologie, Prostataarzinomdiagnostik, Robotik, | Beratungs- und Forschungstätigkeit zahlreicher Firmen |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Medical, BMS, Ipsen, Accord, Novartis, Amgen | | | | | | Klinische Tätigkeit: operative und konservative Uroonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: rege regionale, überregionale, nationale und internationale Vortragstätigkeit | COI: moderat: Stimmenthaltung Systemtherapie |
| Prof. Dr. med. Hakenberg, Oliver | keine | keine | Janssen | Nein | Endocyte, weitere PSMA-Therapiestudien | keine | Mitglied: Mandatsträger für diese Leitlinie, Mandatsträger für Leitlinie Peniskarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uroonkologie, Schwerpunkt Peniskarzinom, Klinische Tätigkeit: Uroonkologie, Nierentransplantation, Steintherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen der urologischen Klinik Rostock, Fortbildungen des AKO der DGU, Persönliche Beziehung: keine | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. Hammerer, Peter | Nein | Janssen, Takeda, Astra Zeneca, Astellas, Ipsen, Myovant/Pfizer, MSD, Bayer, Seagen | Bayer, MSD, Astellas, Astra Zeneca, Ipsen, Janssen | Nein | Janssen, MSD, Myovant, Bayer | Nein | Mitglied: Schirmherr Selbsthilfegruppe Braunschweig, Mitglied: Gründung Mitglied Selbsthilfegruppe Blasenkrebs, Mitglied: Ärztekammer Braunschweig, Mitglied: Onkologie Kommission Niedersachsen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: Urologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DGU, EAU SIU, WUOF | Zahlreiche Advisoryboard- sowie Vortragstätigkeiten finanziert von themenrelevanten Firmen sowie Drittmittel von ebendiesen Firmen<br><br>COI: moderat: medikamentöser Tumortherapie |
| Prof. Dr. med. | BMS, MSD, | Roche, MSD, BMS | Roche, Novartis, BMS, | Nein | Roche | Nein | Mitglied: Internationale Akademie für | Eingeladene |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie,<br>Einstufung bzgl. der Relevanz,<br>Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hartmann, Arndt | Roche, Astra Zeneca, Cepheid, Qiagen, Janssen | | MSD | | | | Pathologie (Vorstand), Weiterbildung von Pathologen Uropathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uropathologie, Klinische Tätigkeit: Klinische Tätigkeit in der Pathologie | Vorträge zu pathologischer Diagnostik mit Bezug zu Prostatakarzinom und Advisoryboardtätigkeit zu diagnostischen Fragestellungen für mehrere Firmen ohne Bezug zu Prostatakarzinom<br><br>COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion |
| Prof. Dr. med. Heidenreich, Axel | Astellas | Bayer, Amgen, Janssen Cilag, BMS, MSD | Astellas, bayer, BMS | Takeda | Astellas, Bayer, Dendreon, BMS, MSD, Astra Zeneaca, jansen | Nein | Mitglied: AUA, ASCO, EAU, DGO, DGU, ESMO, SIU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uro-Onkologie, Publikationen > 50, Klinische Tätigkeit: konservative und chirurgische Uro-Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen > 30 | COI: moderat: Stimmenthaltung bei med. Therapie |
| Prof. Dr. Heinzelbecker, Julia | Nein | EISAI, Ipsen, Janssen, BMS, Merck, MSD, Astra Zeneca | EISAI, Ipsen, Boston Scientific, Pfizer, Janssen Johnson, BMS, Merck, Bayer, Desitin, MSD | Nein | AstraZeneca, Johnson | Nein | Mitglied: S3 Leitlinie Hodentumor, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hodentumore, Prostatakarzinom, Urothelkarzinom, Robotik, Klinische Tätigkeit: s.o. | Advisoryboard- und Vortragstätigkeiten finanziert von Firmen mit z.T. direktem thematischen Bezug |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie,<br>Einstufung bzgl. der Relevanz,<br>Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | COI: moderat: Stimmenthaltung |
| Dr. med. Henkel, Thomas Oliver | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Berliner Urologische Gesellschaft e.V.: Co-Beauftragter für Fort- und Weiterbildung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Brachytherapie Anwender, Klinische Tätigkeit: Inhaltliche Gestaltung von einer Fortbildung "Urologie 360°" (Facharzt Repetitorium) | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. med. Herrmann, Ken | Novartis, Bayer, Immedica, Fusion Pharma | Novartis, Fusion Pharma, Janssen, Bayer, Aktis Oncology | Onkowissen | Nein | Nein | Nein | Mitglied: EANM, Mitglied: DGN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Theranostik, PSMA-Bildgebung, PSMA-Therapie, neue Prostata-Tracer, Klinische Tätigkeit: ca. 20% des Arbeitsalltags sind Prostatakarzinompatienten | PSMA: Diagnostik und Radioligandentherapie,<br>COI: moderat: Stimmenthaltung |
| Dr. med. Hoffmann, Wilfried | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Krebsgesellschaft Arbeitskreis AGORS, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie Onkologie, Klinische Tätigkeit: Onkologische Rehabilitation | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. med. Holdenrieder, Stefan | Roche, BMS, Volition, Sysmex, Merck, Thermo, Guardant | BÄK, ISOBM, CESAR, WHO IC3R, DGKL, DAKKS, IGLD Roche, GH, Volition, Merck, | Roche, BMS, Sysmex, Medica, Trillium, IGLD | Nein | Volition, Roche, Sysmex, Instand, WHO-IARC | EP 1064549, US 7229772, US 7759071, WO 2014/ 131845, SFZ BIOCODE, CEBIO | Mitglied: ISOBM (President), CESAR (Vice President D), DGKL (Leitlinien, Mol Medizin), BÄK (RiliBÄK), WHO-IC3R, ESC, EGTM, GSEV, IGLD, INSTAND, INQUAM, TZM, DGHO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Labordiagnostik, Onkologie, | Advisoryboardtätigkeit/Vorträge für mehrere Firmen, kein direkter Bezug |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Health, Instand, Medica, ERC, DFG, HKU, u.a., Associate Editor Tumor Biol, JLM, JCM, BMC Cancer, DiagnosticsFrontiers | BMS | | | | | Tumormarker, Kardiologie, COVID, neue Technologien, Liquid Biopsy, CNAPS, Klinische Tätigkeit: Labordiagnostik allgemein, Kardiologie, Onkologie, Immunologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ISOBM, CESAR, ICAS, MEDICA, IGLD, DGKL, LabMedForum, OnkoSymposium | COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion |
| Prof. Dr. med. Höcht, Stefan | keine | keine | Fa. GSK Glaxo Smith Kline | Nein | keine | keine | Mitglied: 1.) Dt. Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO<br>2.) Arbeitsgemeinschaft Radiol.Onkologie ARO der DKG<br>3.) Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten BVDST, Wissenschaftliche Tätigkeit: 1.) Vorstandsmitglied, Schatzmeister<br>2.) Vorstandsmitglied<br>3.) Vorstandsmitglied<br><br>wiss. Tätigkeit derzeit V.a. Radioonkologe Prostata-Ca, NSCLC | COI: keine: keine |
| Prim. Priv.-Doz. Dr. Höfner, Thomas | Nein | Nein | Janssen | Nein | MSD, BMS, Bayer, Janssen, Astra Zeneca, Aragon Pharmaceuticals, Exelixis Inc., Basilea, Novartis, Amgen, Urogen | Nein | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, Mitglied: European Association of Urology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostate Stem Cells<br>Prostate Cancer Scientific Work, Klinische Tätigkeit: Treatment of localized and advanced prostate cancer patients | Beratungs- und Forschungstätigkeit für mehrere Firmen:<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung Systemtherapie |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PD Dr. med. Knipper, Anne-Sophie | Nein | Nein | SWDGU/BVDU, Sommerforum in Hamburg, Übersichtsvortrag zum mHSPC | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) - Mitglied in der AG Ärztinnen und Wissenschaftlerinnen in der Urologie Europäische Gesellschaft für Urologie (EAU), einfaches Mitglied Berliner Gesellschaft für Urologie (BUG), seit 2024, einfaches Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: oligometastasiertes Prostatakarzinom, PSMA-radioguided surgery , Klinische Tätigkeit: Uroonkologie, robotische Chirurgie | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. Kaiser, Ulrich | Gutachter Ärztekammer Niedersachsen | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: AHOK, DGHO, ESMO, DKG - AIO | COI: keine: keine |
| Dr. med. Karger, André | Nein | Nein | Nein | Nein | Deutsche Krebshilfe, Innovationsfonds | Nein | Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychoonkologie, Klinische Tätigkeit: Psychoonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. Kaufmann, Sascha | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | COI: keine: keine |
| Dr. Kirschner, Peter | Nein | Nein | 1x/J Vortrag "Uroonkologie" im Rahmen der Fortbildng Curriculum "Psychoonkologie" | Nein | Nein | Nein | Mitglied: DGU, DGS, DGP, BDU, Klinische Tätigkeit: Uroonkologie, Palliativversorgung und Schmerztherapie von hautptsächlich uroonkologischen Patienten , Beteiligung an Fort- | COI: keine: keine |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | /Ausbildung: WIPF, Persönliche Beziehung: keine | |
| Prof. Dr. Krause, Bernd-Joachim | AAA, AAA, ABX-CRO, Terumo, AAA, AAA, Terumo, Terumo, ABX-CRO, Terumo, Terumo, Terumo, Terumo, Terumo, Terumo, Terumo, Novartis, Novartis, Novartis, PSI CRO, ABX-CRO, Novartis | Terumo Europe N.Y., SIRTEX, Janssen, UK, AAA, PSI CRO, Bayer Vital GmbH, Janssen, Terumo, AAA, Terumoe, Terumoe, Terumo, PSI CRO, Novartis, Novartis, Bayer Vital | AAA, AAA, AAA, AAA, ESMIT, AAA, AAA, AAA, ESMO, AAA, Novartis, Novartis, Novartis, Terumoe, DGU-Akademie, Novartis, Novartis, Novartis, Novartis | Nein, Nein | Endocyte PSI CRO, Novartis, Novartis | keine | Mitglied: Präsident der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin , Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie Uro-Onkologie, Klinische Tätigkeit: Gesamtes Spektrum der diagnostischen und therapeutischen Nuklearmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine | PSMA: Diagnostik und Radioligandentherapie,<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung Ligandentherapie, und Systemtherapie beim metastasierten PCa |
| Prof. Dr. med. Kristiansen, Glen | Nein | Nein | Solution akademie GmbH, Jansen-Cilag GmbH, PathoTres Gemeinschaftspraxis für Pathologie Prof. Dr. med. Christoph Loddenkemper, MSD Sharp Dohme GmbH, Ärztliche Akademie für medizinische Fort- und Weiterbildung in Nordrhein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: 1.Universitätsklinikum Bonn (AöR), Institutsdirektor (UKB)<br>2.Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)<br>3.Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)<br>4.Internationale Akademie für Pathologie (IAP)<br>5.Internationale Gesellschaft für Urologischen Pathologie (ISUP)<br>6.Europäisches Netzwerk für Uropathologie (ENUP)<br>7.Deutsche Prostatakarzinom Konsortium (DPKK) | COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Einrichtung der Ärztekammer Nordrhein, Landeskrebs-register NRW gGmbH, Janssen Pharmaceutica NV, Ärztliche Akademie für medizinische Fort- und Weiterbildung in Nordrhein | | | | , Klinische Tätigkeit: Klinische und Molekulare Pathologie | |
| Prof. Dr. med. Stephan Kruck | Nein | Nein | Nein | Nein | Land BW (2019-2021)<br>Früherkennung<br>Forschungsförderung<br>Netzwerk Nordschwarzwald<br>Studienleiter der Forschungsgruppe | Nein | DEGUM (Vorsitz Sektion Urologie)<br>DGU/AK Bildgebende Systeme (Vorsitz)<br>Prostatakarzinomdiagnostik/Biopsie<br>Prostatakarzinom + Robotik-OP<br>DEGUM Urologie Ausbildungsleiter | COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion |
| Prof. Dr. med. Kötter, Thomas | Nein | Nein | Kompetenzzentren Weiterbildung Allgemeinmedizin Bayern, Sachsen, Hamburg und Schleswig-Holstein, Ärztekammer Schleswig-Holstein, Institut für Allgemeinmedizin der Universität Erlangen | Nein | Bereich Allgemeinmedizin, Technische Universität Dresden; Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; Deutsche Gesellschaft für Physiotherapiewissenschaften | Nein | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) , Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung, evidenzbasierte Medizin, Leitlinienarbeit, Prävention und Gesundheitsförderung, Lehrforschung, Klinische Tätigkeit: Hausärztliche Medizin, Manuelle Medizin, Psychosomatische Medizin, Prävention und Gesundheitsförderung , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Wissenschaftliche | COI: keine: keine |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Leitung IhF-Fortbildungstag Schleswig-Holstein; Mitglied im Vorstand der Nordwestdeutschen Gesellschaft für ärztliche Fortbildung | |
| Dr. Lackner, Julia | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: wissenschaftliche Mitarbeiterin im Team UroEvidence der DGU | COI: keine: keine |
| Dipl.-Soz.-Wiss. Langer, Thomas | Nein | Nein | AWMF | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Netzwerk evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk) | COI: keine: keine |
| Dr. Leucht, Katharina | Bristol Myers Squibb, Intuitive Surgicals | n.a. | n.a. | Thieme Verlag | n.a. | n.a. | Mitglied: n.a., Wissenschaftliche Tätigkeit: Urologie (Harnblasen-/Urothelkarzinom, Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom), Klinische Tätigkeit: n.a., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: n.a., Persönliche Beziehung: n.a. | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. med. Loch, Tillmann | ANNA Technologies GmbH | European Association of Urology (EAU) Guideline office board | EAU , Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), American Association of Urology (AUA) | Lehrbuchautorenschaften | Ultraschalldiagnostik | ANNA Technologies/Deutschland GmbH | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Mitglied: EAU , Mitglied: AUA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ultraschallbasierte Prostatadiagnostik, Klinische Tätigkeit: Leitung einer urologischen Klinik der Maximalversorgung, Klinische Tätigkeit: Ultraschallbasierte Prostatadiagnostik und -therapie , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Arbeitskreis Bildgebung der DGU, Vorsitzender , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) Vorsitzender der Sektion Urologie (DEGUM III Ausbilder), Persönliche Beziehung: n.a | Advisorboardtätigkeit für Ultraschallfirma, Eigentümmerinteressen noch ohne Vergütung COI: moderat: Stimmenthaltung bildgebender Diagnostik |
| Prof. Dr. med. Lümmen, Gerd | Nein | Firma Janssen, Nein, Nein | Firma Janssen , AKO der DGU | Nein | Nein | Nein | Mitglied: DGU, EAU, BDU, Klinische Tätigkeit: Leiter des Onkologischen | COI: gering: Limitierung von |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Zentrums/Prostatakarzinomzentrum | Leitungsfunktion |
| Dr. med. Machtens, Stefan | Nein | Nein | MSD, Ipsen, Apogepha | Nein | Main Investigator „Preside“ Studie, Bergisch Gladbach since 2014 Eudract Nr.: 2013-004711-50 , Main Investigator „Profound“ Studie; Bergisch Gladbach since 2017 Eudract Nr.: 2016-000300-28 in Kooperation mit Novartis / AstraZeneca , PI „Propel“ Study; Bergisch Gladbach since 2019 Eudract Nr.: 2018-002011-10 in Kooperation mit AstraZeneca, PI Evopar Studie | Nein | Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Mitglied: Mitglied Europäische Gesellschaft für Urologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Medikamentöse Therapie des Prostatakarzinoms; Brachytherapie des Prostatakarzinoms; Fokale Therapie des Prostatakarzinoms, Klinische Tätigkeit: Uro-Onkologie; alle Therapieformen des lokalisierten und metastasierten Prostatakarzinoms, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Teacher bei der European Society of Radiology and Oncology (ESTRO); Schwerpunkt Brachytherapie des Prostatakarzinoms | Systemtherapie COI: moderat: Stimmenthaltung |
| Prof. Dr. Merseburger, Axel | Astellas Pharma | Janssen | Bayer | Ipsen | Takeda | Ferring | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, DGU | Advisoryboard- und Vortragstätigkeit<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung Systemtherapie |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie,<br>Einstufung bzgl. der Relevanz,<br>Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. med. Micke, Oliver | Nein | Clinigen | Merck Serono | Nein | Nein | Nein | Mitglied: AG PRIO, Deutsche Krebsgesellschaft, DEGRO, BVDST (Vorstand), Wissenschaftliche Tätigkeit: Gutartige Erkrankungen, Spiritualität, Komplementärmedizin, Klinische Tätigkeit: Strahlentherapie und Radioonkologie | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. Müller, Arndt-Christian | Ärztliche Stelle , Krebsregister Baden Württemberg | Nein | Astra Zeneca, Falk Foundation, DGK, DKOU | Buch Onkologie (Zuckschwerdt, Servier), Rübben: Uroonkologie | AKF IIT Programm der Universität Tübingen, DFG-MR-LINAC-Paketantrag, Developing Use-Cases For MR-LINAC* | Nein | Mitglied: DEGRO, Mitglied: BVDST, Mitglied: ESTRO, Mitglied: ASTRO, Mitglied: DKG (GTCSG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostatakarzinom, Hodentumore, MR-geführte Strahlentherapie, SBRT von Oligometastasen, Klinische Tätigkeit: Facharzt für Strahlentherapie/Palliativmedizin | DFG-Drittmittel sind unkritisch hinsichtlich S3 LL PCA<br><br>COI: keine: keine |
| Prof. Dr. med Niehoff, Peter | Nein | Nein | VISION RT | Nein | Nein | Nein | Mitglied: BVDST Leitlinie Ovar, Cervix Ca Arbeitsgruppenleiter Brachy-Hero der ESTRO GEC_ESTRO Steering Committee , Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostata und Mamma Brachytherapie , Klinische Tätigkeit: Brachytherapie , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leiter und Referent Grund und SPezialkurse Brachytherapie | COI: keine: keine |
| Dr. med. Nothacker, Monika | no positions with payment | -Advisory Board Member of Health Care Research Project INDiQ (measuring indication quality) Honoraria as described - Member of | Berlin School of Public Health | Nein | German Cancer Aid , Network University Medicine COVID-19, BMG, Network University Medicine for Pandemic Preparedness 2.0 , G-BA | no | Mitglied: - German Network Evidence Based Medicine (member) - German Cancer Society (member until 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (member), Wissenschaftliche Tätigkeit: Guidelines and Guideline Methodology, Methodology of guidelines based performance | COI: keine: keine |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Steering Group National Cancer Plan no payment , IQTIG | | | Innovationfund | | measures/quality indicators, Klinische Tätigkeit: no clinical activity or clinical research, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Guideline seminars within Curriculum for guideline developers in Germany , Persönliche Beziehung: no | |
| Prof. Dr. Ohlmann, Carsten | Janssen-Cilag | Janssen-Cilag, Bayer AG, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Recordati, Accord | Janssen-Cilag, Bayer AG, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Recordati, Accord | AstraZeneca, Astellas, Recordati | nein | nein | Mitglied: DGU, DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: Prostatakarzinom, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: UroTube, Persönliche Beziehung: Nein | Medikamentöse Therapie<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung |
| PD Dr. Polat, Bülent | IQTIG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen) | Nein | Nein | Nein | Wilhelm-Sander-Stiftung | Nein | Mitglied: DEGRO- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Mitglied: ESTRO- Europäische Gesellschaft für Radioonkologie, Mitglied: Hartmannbund, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapeutische Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: Strahlentherapeutische Behandlung von Patienten mit anderen Tumoren- außer Prostatakarzinom | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. med. Rahbar, Kambiz | Pharmtrace | Bayer Healthcare, Bayer Healthcare | AAA/Novartis, ABX GmbH | AAA/Novartis, Bayer Healthcare | AAA/Novartis, Bayer | Nein | Mitglied: Ausschuss Therapie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Mitglied: Ausschuss Therapie der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostatakarzinom Therapie und Diagnostik, Klinische Tätigkeit: Prostatakarzinom Therapie und Diagnostik Radionuklidtherapien | PSMA: Diagnostik und Radioligandentherapie<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. Ritter, Manuel | DFG | Nein | Medac, Janssen | Nein | Procept | Nein | Mitglied: AK Bildgebende Systeme der DGU, Mitglied: ESUI der EAU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uroonkologie, Diagnostik Prostatakarzinom, minimalinvasive operative Therapieverfahren, robotische Chirurgie, Klinische Tätigkeit: Uroonkologie, Diagnostik Prostatakarzinom, minimalinvasive operative Therapieverfahren, robotische Chirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Bonner Urologiegespräche, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Update Urologische Tumortherapie der Firma Medac | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. Sauter, Guido | Nein | Nein | Fa. IPSEN | Nein | Nein | Nein | Nein | COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion |
| Prof. Dr. Schimmöller, Lars | Nein | Nein | be consult GmbH, Beckelmann | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Vorsitzender der AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Uroradiologie, Prostata-MRT, Prostata-Biopsie, PSMA-PET, Klinische Tätigkeit: Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Uroradiologie, Prostata-MRT, PSMA-PET, MRT-Biopsie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Wissenschaftlicher Leiter von Prostata-MRT-Kursen | COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion |
| Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Schlemmer, Heinz-Peter | European Research Council (ERC), | Bracco Suisse SA, Bracco Suisse SA, Bayer Vital GmbH | Bracco Suisse SA, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Bayer Vital GmbH, | Deutsches Ärzteblatt | Nein | Nein | Mitglied: DRG; ESR; ESOI; ICIS; | Diagnostik: MRT / gezielte Biopsie / systemische |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Universitäts klinikum Freiburg , Berufsverband der Deutschen Radiologen e.V. (BDR) | | Bracco Suisse SA, Bayer Vital GmbH, Bayer Vital GmbH, Bayer Vital GmbH, Siemens Healthineers, Kelcon, Aristra AG, The Meeting Lab Pte Ltd., Bayer Vital GmbH | | | | Deutsch-Japanische Radiologiegesellschaft(JGRA) EACS; , Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische Bildgebung mit Schwerpunkt Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: Onkologische Bildgebung mit Schwerpunkt Prostatakarzinom, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Onkologische Bildgebung mit Schwerpunkt Prostatakarzinom | Biopsie<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung |
| Dr. Schmalz, Claudia | Nein | Nein | Sana Kliniken, Germany, AVEXTRA GmbH, Berlin, Germany, Palliative network Travebogen, Luebeck, Germany | Nein | AVEXTRA GmbH, Berlin, Germany, German Cancer Aid | Nein | Mitglied: DEGRO- German Society for Radiation Oncology/ AG Palliative Medicine, Mitglied: DGP- German Society for Palliative Medicine, Focus on Oncology, Mitglied: Hospice Initiative Kiel- Chairperson, Outpatient Ethics Consultation, Wissenschaftliche Tätigkeit: EORTC- QoL Group; Sexual health, health realted quality of life, Wissenschaftliche Tätigkeit: palliative sedation; autopsies; moral distress; clinical ethics, Klinische Tätigkeit: Palliative care for inpatients in radiooncology; end-of-life-care; , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Innovative teaching project: interdisciplinary communication seminar, Persönliche Beziehung: - | COI: keine: keine |
| Dr. Schmidt, Stefanie | keine | keine | keine | keine | Durchführung von Drittmittelgesponsorten S3-Leitlinienprojekten (Evidenzaufarbeitung und Organisation) | keine | Mitglied: Deutsches Netzwerk evidenzbasierte Medizin (DGU ist Förderer) | COI: keine: keine |
| Schmidt- | Nein | Nein | Janssen , Bayer , MSD, | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Mitgliedschaft in folgenden | Strahlentherapie |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hegemann, Nina Sophie | | | Janssen , Novartis , Pfizer | | | | FachgeseIlschaften DGU DEGRO ESTRO , Wissenschaftliche Tätigkeit: Nutzen der PSMA PET/CT in der Bestrahlungsplanung , Klinische Tätigkeit: allgemeine Patientenversorgung aller onkologischen Patienten, die eine Strahlentherapie brauchen , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildung zu Weichteilsarkomen auf dem DEGRO Kongress , Persönliche Beziehung: nein | Oligometastasierung - Vortragstätigkeit gering/ Ausrichten eines allgemeinen Symposiums zu PCA mit versch. Firmen<br><br>COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion |
| Prof. Dr. med. Schostak, Martin | EDAP-TMS | Astra Zeneca, BMS, Janssen, Bayer MSD | Astra Zeneca, BMS MSD Janssen | Nein | Astra Zeneca, Bayer, BMS, Janssen | Nein | Mitglied: Vorsitzender des Arbeitskreises für Fokale und Mikrotherapie der Akademie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Radikale Tumorchirurgie, Alternative Verfahren, spez. Fokale Therapie, Bildgebung (MRT), interdisziplinäre Zusammenarbeit, Fusionsbiopsie, medikamentöse Tumortherapie, Molekulare Marker, Klinische Tätigkeit: Radikale Tumorchirurgie, Alternative verfahren, spez. Fokale Therapie, Bildgebung (MRT), interdisziplinäre Zusammenarbeit, Fusionsbiopsie, medikamentöse Tumortherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Wissenschaftlicher Leiter eines nationalen Uroonkologischen Kongresses (Kontroversen i.d Uroonkologie bis 01/2022, Wissenschaftlicher Leiter eines internationalen Uroonkologischen | HIFU und Systemtherapie<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Kongresses ab 12/2022 (ISUO). Zahlreiche Veranstaltungen der DGU, des Arbeitskreises Uroonkologie Sachsen Anhalt und des Universitätsklinikums Magdeburg als wissenschaftlicher Leiter | |
| Seelig, Werner | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Vorsitzender BPS | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. med. Siemer, Stefan | Intuitive Surgical | EUSA Pharm, BMS, Merck, Pfizer, MSD, IPSEN | Apogepha | Nein | Nein | Nein | Mitglied: DGU, Mitglied: IAGN, Mitglied: EAU, Mitglied: SWDGU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Urol Onkologie, , Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderurologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Transplantation, Klinische Tätigkeit: Urol Onkologie, Klinische Tätigkeit: Kinderurologie, Klinische Tätigkeit: Transplantation | Medikamentöse Therapie<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung |
| Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stenzl, Arnulf | European Assoc. of Urology | European Cancer Organisation | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitgliedschaft in europ. Fachgesellschaft ist per se nicht kritisch<br><br>COI: keine: keine |
| Prof. Dr. Steuber, Thomas | Nein | Janssen, Astra Zeneca, Bayer, MSD | Janssen, Bayer, Astra Zeneca, MSD, Astellas | Nein | Janssen, Astra Zeneca | Nein | Mitglied: Mitglied im Vorstand des Arbeitskreis Onkologie der DGU, Mitglied: Mitgliedschaft Deutsche Gesellschaft für Urologie, Mitglied: Mitgliedschaft Europäische Gesellschaft für Urologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen wissenschatlicher Original- und Reviewartikeln in peer-reviewed Journals | COI: moderat: Stimmenthaltung Systemtherapie |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. Tilki, Derya | Nein | AstraZeneca | Ipsen, Novartis | Nein | Nein | Nein | Nein | COI: moderat: Stimmenthaltung Systemtherapie |
| Dr. Volk, Alexander | Nein | Nein | Astellas Pharma GmbH | Nein | Chinesisch-Deutsches Zentrum für Wissenschaftsförderung (DFG) | Nein | Wissenschaftliche Tätigkeit: Erbliche Tumordisposition, Klinische Tätigkeit: Erbliche Tumordisposition | Einmaliger Vortrag Pharmazeutische Industrie<br><br>COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion |
| Univ.-Prof. Dr. med. Wawroschek, Friedhelm | nur für wissenschaftliche Zeitschriften im peer review Verfahren | keine Tätigkeit | keine Verträge für Firmen | zahlreich, jedoch nur in wissenschaftlichen Zeitschriften und ohne Zuwendung irgendeiner Art. Thema im Bezug zur Leitlinie insbesondere Lymphknotendiagnostik operativ und bildgebend | kein industrieller Kooperationspartner, nur Kliniken und Institute der Universität Oldenburg, daher auch keine Zuwendung. Materialien und Geräte für Studien unter meiner Leitung wurden von der Universität oder aus meinem wissenschaftlichen Etat getragen, keine externe Zuwendung | keine | Mitglied: DGU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lymphknotendiagnostik in verschiedenen Varianten beim Prostatakarzinom, Bildgebung und operative Entfernung, seit 1996 regelmäßige Publikationen und seit 1999 mit Bezug zum Prostatakarzinom in großer Zahl, Klinische Tätigkeit: Operative Behandlung des Prostatakarzinoms und naturgemäß diverser urologischer Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine | COI: keine: keine |
| Wenzel, Gregor | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | COI: keine: keine |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. Wiedemann, Andreas | Dr. Pfleger | Dr. Pfleger, Pfizer, MIP-Pharma, Bayer, Novartis, Pierre Fabre | Acticore, AMS Deutschland, Apotheker-Kammer Nordrhein, Aristo Astellas, Boston Scientific, Bayer, DerCampus, Dr. Pfleger, Ipsen, MIP-Pharma, Omega Pharma, Pierre Fabre | Nein | div., Forschungsförderung Paul Kuth Stiftung, Dr. Robert Pfleger Stiftung, AMS Deutschland | Ja, Fa. Dr. Pfleger Patentanteil | Mitglied: DGU, NRW-GU, DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Geriatrische Urologie, Harninkontinenz, OAB, BPS, federführender Koordinator der Leitlinie Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten und Hilfsmittelberatung 84-001 bzw. 43-054), Klinische Tätigkeit: Klinische operative Urologie, funktionelle Urologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein | Advisoryboardtätigkeit - Bayer,Novartis:<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung Systemtherapie |
| Prof. Dr. med. Wiegel, Thomas | Nein | Janssen/Janssen-Cilag | Takeda-Pharma, Jannsen-Cilag, Ricordati | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Mitglied EAU-Guideline Panel, Mitglied: Sprecher AG PCa der DEGRO | Advisoryboardtätigkeit: komb. Hormon-Strahlentherapie<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung |
| Prof. Dr. med. Wörmann, Bernhard | - | - | - | Onkopedia Leitlinie Prostatakarzinom | - | - | Mitglied: DGHO, ESMO, ASCO, DGIM, BDI, DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Medizinische Onkologie, Klinische Tätigkeit: Medizinische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Medizinische Onkologie, Nutzenbewertung von Arzneimitteln, Persönliche Beziehung: - | COI: keine: keine |
| PD Dr. Zamboglou, Constantinos | N/A | N/A | European University of Cyprus | N/A | German research foundation (DFG), ArteraAI, ELEKTA | N/A | Mitglied: German Society for Radiation Oncology, Mitglied: European Society for Radiation Oncology, Wissenschaftliche Tätigkeit: High-dose radiotherapy for prostate cancer, Wissenschaftliche Tätigkeit: PSMA-PET/CT for radiotherapy | DFG ist nicht industriefinanziert, daher ergibt sich kein Interessenkonflikt |

| | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie,<br>Einstufung bzgl. der Relevanz,<br>Konsequenz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | treatment planning, Klinische Tätigkeit: N/A, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: N/A, Persönliche Beziehung: N/A | COI: keine: keine |
| Prof. Dr. Zips, Daniel | Nein | Cancer Center Manchester | Varian<br>Elekta<br>Sennewald<br>Merck | Nein | Varian<br>Elekta<br>Sennewald<br>Merck<br>TherapaNACEA | Nein | Mitglied: BDVST, Mitglied: DEGRO, ESTRO, Klinische Tätigkeit: Prostata | Advisoryboardtätigkeit ohne direkten thematischen Bezug<br><br>COI: keine: keine |
| Prof. Dr. von Amsberg, Gunhild | Astellas, Johnson und Johnson, Bayer, MSD | Janssen, Astellas, Bayer, Lilly, AstraZeneca, MSD, Amgen | Bayer, BMS, Johnson and Johnson, Ipsen, AstraZeneca, MSD, Amgen, Merck, Pfizer, Astellas | Bayer, AstraZeneca, Pfizer | MSD, Lilly, Amgen, BMS, Pfizer, J | Nein | Mitglied: AIO, Mitglied: DGHO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Resistenzmechanismen beim Prostatakarzinom, NEPC, Klinische Tätigkeit: Prostatakarzinom (metastasiert) | Zahlreiche Advisoryboard- und Vortragstätigkeiten finanziert von themenrelevanten Firmen.<br><br>COI: moderat: Stimmenthaltung Medikamentöse Therapie |

## 11.2. Ergebnisse der Konsultationsphase

(s. Dokumentenende)

## 11.3. Evidenzaufbereitung

(s. Dokumentenende)

# 12. Literatur


1. Schaeffer, E.M., et al., *Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* J Natl Compr Canc Netw, 2023. **21**(10): p. 1067-1096.
2. Brouwers, M.C., et al., *AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care.* Cmaj, 2010. **182**(18): p. E839-42.
3. Higgins, J., Green, S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration. 2011.
4. Shea, B.J., et al., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both.* Bmj, 2017. **358**: p. j4008.
5. Baker, A., et al., *A review of grading systems for evidence-based guidelines produced by medical specialties.* Clin Med (Lond), 2010. **10**(4): p. 358-63.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien". Auflage 2.1 2023. Verfügbar: https://www.awmf.org/regelwerk/ (Zugriff am 10.10.24).

# Ergebnisse der Konsultationsphase

**Tabelle 8: Kommentare zu Empfehlungen und Statements**

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| Kapitel 4.1.2 Tests zur Früherkennung des Prostatakarzinoms | | | | | |
| 1 | 4.1.2 / S. 41<br>**Empfehlung 4.1** | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen soll keine digital - rektale Untersuchung erfolgen | Zum Screening von Prostatakarzinomen in der Bevölkerung kann die digital-rektale Untersuchung nicht empfohlen werden.<br>Nach Beratung durch den Urologen kann sie dennoch individuell erfolgen. | Die Durchführung der Früherkennung ist ein persönlicher Entschluß des Patienten, also kein gesetzlich vorgeschriebenes Screening-Programm.<br>Die digital-rektale Untersuchung sollte bei geringerer Detektionsgenauigkeit dem Patienten dennoch nicht vorenthalten werden. Es ist kein Fehler, die Prostata rektal-digital zu untersuchen.<br>Generell entsteht durch die Empfehlung der Eindruck, die digital-rektale Untersuchung sei völlig überflüssig. | Wie im Hintergrundtext ausgeführt ist die digital-rektale Untersuchung der hohen Rate falsch negativer und falsch positiver Befunde für die Früherkennung von Prostatakarzinomen nicht geeignet. Es ist deshalb kein Fehler, digital-rektal zu untersuchen, z.B. um eine PSA-Erhöhung weiter abzuklären; zur Früherkennung eignet sie sich aber nicht! |
| 2 | 4.1.2 / S. 41<br>**Empfehlung 4.1** | | | Studiendaten sind eine Sache – klinische Erfahrung eine andere. In unserem Qualitätszirkel haben wir Ihre Empfehlung zum Verzicht auf die rektal-digitale Untersuchung im Rahmen der Vorsorge eingehend diskutiert und sind einhellig zu der Meinung gekommen, dass diese Empfehlung nicht gut ist, denn wer sehr viele Vorsorgepatienten sieht, der fischt über den Tastbefund immer wieder Prostatakarzinome heraus und zwar trotz niedrigem PSA oder bei Patienten, die kein Geld für einen PSA-Test haben oder für diese „individuelle Gesundheitsleistung“ ausgeben möchten. Gerade diesen Patienten können wir dann kein Vorsorgeangebot machen. Zudem ist die RDE obligater Bestandteil für die Abrechnung der Vorsorgeziffer, mit der die magere urologische Fallpauschale wenigstens etwas aufgebessert wird. Dass – wohl Mitglieder der Leitlinienkommission – mit dieser Empfehlung an die Öffentlichkeit gegangen sind und vermutlich mit dem Berufsverband dies nicht diskutiert wurde, zeugt von wenig Umsicht im | Die Studiendaten sind dahingehend eindeutig, dass die Rate richtig erkannter Prostatakarzinome den Schaden durch die falsch-positiven Befunde nicht aufwiegt. In einer großen deutschen Studie wurden bei 57 auffälligen Tastbefunden nur 4 Karzinome entdeckt. Außerdem wurden nur 14 % der über den PSA-Test diagnostizierten Prostatakarzinome durch die digital-rektale Untersuchung entdeckt.<br>Die digital-rektale Untersuchung behält aber (auch in der Leitlinie) selbstverständlich einen Stellenwert, u.a. bei der Abklärung erhöhter PSA-Werte und bei der Bestimmung des klinischen T-Stadiums. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Umgang mit dieser sensiblen Thematik. Dass die rektale Untersuchung in 4.39 zur Bestimmung des klinischen T-Stadiums herangezogen werden soll, erscheint ein gewisser Widerspruch zu sein. | |
| 3 | 4.1.2 / S. 41<br>**Empfehlung 4.1** | | | Zu diesem Thema möchte ich nur sagen, hätte es die Tastuntersuchung nicht geben, wäre ich jetzt wahrscheinlich nicht mehr in der Lage, diese Nachricht zu schreiben. Mein PSA-Wert lag über einen Zeitraum von 10 Jahren zwischen 2,1 - 2,7! Nur durch die Tastuntersuchung wurde eine Veränderung der Prostata festgestellt. Durch ein MRT wurde der Verdacht bestätigt und letztlich durch eine Biopsie erhärtet!!<br>Geht es hier nur um Kosteneinsparung zu Lasten der Betroffenen?<br>Es ist schon erschreckend wie negativ sich unsere Gesundheitsvorsorge entwickelt!! | Unbestritten können in Einzelfällen durch die digital-rektale Untersuchung Prostatakarzinome diagnostiziert werden. Leider überwiegt insgesamt der Schaden durch die hohe Rate falsch-positiver Befunde (Vgl. Ausführungen zu Kommentaren Nr. 1 und Nr. 2). |
| 4 | 4.1.2 / S. 41<br>**Empfehlung 4.1** | Dass zur Früherkennung von Prostatakarzinomen keine digital rektale Untersuchung erfolgen soll! | Vorherige Version mit Kann-Empfehlung der DRU belassen | Sachlich: Die Datenlage in der Literatur ist zu dünn um eine solche (Nicht-) Empfehlung abzugeben. Es ergeben sich massive Probleme in der täglichen ! Argumentation für eine Vorsorge und in der empirischen Erfahrung hat die DRU als einfache Untersuchung sowohl bei PSA negativen Patienten als auch bei bereits älteren Patienten die ihre Vorsorge weiter betreiben bei einem erfahrenen Urologen einen relevanten Stellenwert.<br>Abrechnungstechnisch: Es wird sehr schwierig in der Praxis die momentan einzige Form der Vorsorge für gesetzlich Versicherte (ohne IGeL) entgegen einer Leitlinienempfehlung weiter durchzuführen. | Vgl. Kommentare zu Nr. 1 und Nr. 2 |
| 5 | 4.1.2 / S. 41<br>**Empfehlung 4.1** | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen soll keine digital-rektale Untersuchung erfolgen. | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen soll nicht ausschließlich eine digital-rektale Untersuchung erfolgen. | Die Vorgaben zur Durchführung und Abrechnung der Krebsfrüherkennung bei Männern sehen die DRU vor. Ohne die vollständige Durchführung darf die Vorsorgeuntersuchung nicht abgerechnet werden. Die niedergelassenen Urologen würden im Dilemma stecken, entweder | Die Leitlinie gibt basierend auf der verfügbaren Evidenz interdisziplinäre, Kosens-basierte Empfehlungen und damit einen „Korridor“ vor. Die Richtlinie zur Früherkennung ist davon unabhängig, bedarf aber nach Ansicht der Leitliniengruppe einer Überarbeitung. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | gegen die LL zu verstoßen oder eine relevante Summe bei der Abrechnung zu verlieren. Durch die neue Formulierung wird klargestellt, dass die alleinige DRU nicht geeignet ist, eine suffiziente Früherkennung zu gewährleisten aber eine DRU im Rahmen der Vorsorge in Kombination mit anderen Untersuchungsverfahren weiterhin erlaubt ist. Außerdem widerspricht es der Empfehlung 4.39 in der die DRU für erforderlich erachtet wird. | Wie unter Kommentaren Nr. 1 und Nr. 2 ausgeführt ist die digital-rektale Untersuchung allein zur Früherkennung nicht geeignet; sie behält einen Stellenwert bei Männern mit erhöhtem PSA-Wert und bei der Risikoklassifikation. |
| 6 | 4.1.2 / S. 41<br>**Empfehlung 4.1** | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen soll keine digital-rektale Untersuchung erfolgen. | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen kann eine digital-rektale Untersuchung erfolgen. | Die neue Empfehlung ist korrekt, aber die EBM Ziffer 01731 (17,85 €) ist nur abrechenbar incl. der rektalen Untersuchung. Die Pat. werden den Urologen aber inkompetent einschätzen, wenn er die rektale Untersuchung trotzdem empfiehlt und durchführt, um die Ziffer 01731 abrechnen zu dürfen. Bitte ggf. mit der KBV abstimmen! | Die Leitlinie gibt basierend auf der verfügbaren Evidenz interdisziplinäre, Kosens-basierte Empfehlungen und damit einen „Korridor“ vor. Abrechnungsfragen sind nicht Gegenstand der Leitlinienerstellung (Vgl. Kommentar Nr. 5) |
| 7 | 4.1.2 / S. 41<br>**Empfehlung 4.1** | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen soll keine digital-rektale Untersuchung erfolgen. | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen braucht keine digital-rektale Untersuchung erfolgen.“<br>Oder<br>„Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen ist keine digital-rektale Untersuchung erforderlich. | Der aktuelle o.g. Entwurfstext der Leitlinie wird die Arbeit der ambulant tätigen fachurologischen Kolleginnen und Kollegen erheblich erschweren.<br>Der schlechte positive prädiktive Wert der digital-rektalen Untersuchung (DRU) im Rahmen der Prostata-CA-Früherkennung ist unstrittig. Nichtsdestotrotz sind sowohl die DRU als auch die transrektale Sonographie (TRUS) der Prostata wertvolle leitlinienkonforme Untersuchungen zur weiteren Evaluation bei suspekten PSA-Werten, was sich nicht zuletzt in der Aufwertung z.B. der PSA-Dichte im Rahmen der Diagnostik widerspiegelt. Des Weiteren sind sowohl DRU als auch TRUS wichtige Untersuchungen bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom (BPS).<br>Die Formulierung des aktuellen Leitlinienentwurfstextes kommt in seiner Schärfe einem Abraten von der DRU im Rahmen der Früherkennungssituation gleich. Bereits in den vergangenen Monaten hat die sehr undifferenzierte Berichterstattung über die aktualisierte Leitlinienfassung in den Medien bei vielen Patienten zu einer Ablehnung von DRU | Die hier vorgeschlagene Berücksichtigung von PSA-Dichte bzw. DRU und TRUS sind in Empfehlung 4.13 entsprechend wie vorgeschlagen abgebildet.<br>Der Einfluss auf die Berichterstattung durch die Presse ist begrenzt. Insgesamt ist aber der Aspekt, dass alle hier genannten Faktoren einschließlich der DRU bei auffälligem PSA-Wert im Rahmen der Früherkennung einen Stellenwert haben deutlich geworden. Es ist aus Sicht der LL-Gruppe unsere ärztliche/urologische Aufgabe, dies auch weiter im Gespräch mit Männern zu vermitteln. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | und TRUS geführt. Diese können jedoch oft nicht zwischen einer Früherkennungssituation und der weiteren Abklärung eines grenzwertigen PSA-Werts bzw. eines BPS unterscheiden. Auch sind in der Praxis die Grenzen zwischen Früherkennungssituation und BPS oft fließend.<br><br>Eine Abschwächung der Formulierung im vorgeschlagenen Sinne dürfte das im Gefolge der Publikation der aktualisierten Leitlinienfassung zu erwartende undifferenzierte Medienecho im Hinblick auf die DRU abmildern. Dies wird ergänzend zum tatsächlichen Text den ambulant tätigen Urologinnen und Urologen viele unsachliche Diskussionen mit Patienten ersparen. Des Weiteren wird dadurch unter Umständen medizinischer Schaden bei Patienten vermieden, die auf dem Boden von Fehlinformationen eine DRU bzw. TRUS in einer klinischen Situation ablehnen, in denen sie dringend indiziert sind. Da die DRU sicherlich keinem Patienten ernsthaft schadet ist der aktuelle Formulierungsentwurf in seiner Schärfe nicht unbedingt erforderlich, und es überwiegt der Vorteil einer vorgeschlagenen abgeschwächten Formulierung. | |
| 8 | 4.1.2 / S. 41<br>**Empfehlung 4.1** | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen soll keine digital-rektale Untersuchung erfolgen. | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen kann auf eine digital-rektale Untersuchung auf Wunsch des Patienten verzichtet werden. | Siehe vorheriger Kommentar Nr. 7 | Vgl. Kommentar zu Nr. 7 |
| 9 | 4.1.2 / S. 41<br>**Empfehlung 4.1** | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen soll keine digitalrektale Untersuchung erfolgen | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen kann auf eine digital-rektale Untersuchung auf Wunsch des Patienten verzichtet werden. | Diese Empfehlung ist berufspolitisch für uns Niedergelassene Urologen eigentlich eine Katastrophe! Sehen Sie hier ehrlicherweise noch irgendwo die Notwendigkeit eines Facharztes für Urologie? Das kann bis zur Ausstellung des Ü-Scheins für das Selbstzahler MRT komplett im hausärztlichen Sektor abgedeckt werden. Die Notwendigkeit einer Tastuntersuchung oder die | Im Gegenteil nimmt der Urologe im Rahmen der durch die Leitlinie empfohlenen Früherkennungs-Kaskade eine zentrale Rolle ein. Dies ergibt sich insbesondere aus Empfehlungen 4.6, 4.11 und 4.13. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | auffällige Tastuntersuchung ist häufig der einzige Grund, warum Männer von ihren Hausärztinnen zum FA für Urologie geschickt werden. Nebenbei nimmt man in Kauf, dass die zwar seltenen PSA negativen Karzinome übersehen werden. Hier hätte ich mir eine etwas „moderatere Empfehlung“ gewünscht, die auch die Kompetenz von uns Urologen gestärkt hätte. Wie gesagt mit dieser Empfehlung brauchen Männer nicht mehr zum Urologen. Das wird im hausärztlichen Sektor abgedeckt werden, was politisch ja auch im Hinblick auf den Abbau ambulanten fachärztlichen Versorgung gewünscht ist. | |
| 10 | 4.1.2 / S. 41<br>**Empfehlung 4.1** | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen soll keine digital-rektale Untersuchung erfolgen. | Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen ist die digital-rektale Untersuchung nicht als alleinige Maßnahme geeignet. | Die wissenschaftliche Evidenz aus der PROBASE Studie wird prinzipiell anerkannt, wonach die digital-rektale Untersuchung eine geringere Sensitivität in der Früherkennung von Prostatakarzinomen im Vergleich zur PSA Messung aufweist. Allerdings erscheint die zugrundeliegende Evidenz nicht ausreichend für eine „Soll“ Empfehlung zu sein. Insbesondere die zitierte Meta-Analyse, siehe Quelle 67, weist erhebliche Mängel auf, um eine „Soll“ Empfehlung zu unterstützen. Bezugnehmend auf Daten der Probase Studie müsste zumindest eine altersbedingte Einschränkung der „Soll“ Empfehlung erfolgen.<br><br>Es wird auf §25 (Klinische Untersuchung) der Früherkennungsrichtlinie des GBA verwiesen, wonach das Abtasten der Prostata vom After aus explizit empfohlen wird. Demnach führt die „soll“-Empfehlung aus 4.1 zur konfliktbehafteten Gewissensentscheidung der an der Grundversorgung beteiligten Ärzteschaft und mag auch einer juristischen Überprüfung ggf. nicht standhalten, sollten Patienten auf die fehlende DRU klagen wollen.<br><br>Wir empfehlen Statement 4.1 abzuändern. | Vgl. Kommentare zu Nr. 4 sowie Nr. 1 und Nr. 2. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| 11 | **Anmerkung der Redaktion: Folgende Anmerkung bezieht sich <u>auch</u> auf die Kommentare Nr. 12, 14 und 25**<br><br>Die nachfolgende Kommentierung bezieht sich insbesondere auf die Leitlinienempfehlungen zur Prostatakrebs-Früherkennung.<br><br>Insgesamt sollte die Leitlinie in der Früherkennung angesichts der Probleme mit der PSA-Testung ein zurückhaltenderes Vorgehen empfehlen. Es sollte nicht das Ziel sein, möglichst breit zu testen und möglichst viel zu finden, sondern die Diagnostik sollte (ähnlich den skandinavischen Vorbildern) nach ausdrücklicher individueller informierter Entscheidung hinsichtlich Alters-grenzen, Intervallen und Grenzwerten auf einen Bereich beschränkt werden, in dem mit hoher Wahrscheinlichkeit klinisch signifikante Prostatakrebse gefunden werden können, sodass das Verhältnis von Nutzen und Schaden explizit und transparent optimiert wird. | | | | |
| | 4.1.2 / S. 41<br><br>**Empfehlung 4.2** | Männer ab dem Alter von 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren, die eine Prostatakarzinom-Früherkennung wünschen, sollen ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile beraten werden. | Die untere Altersgrenze sollte besser begründet oder kritisch überdacht werden.<br><br>Eine obere Altersgrenze sollte in der Leitlinie vorgegeben werden. | Wie in der Leitlinie bereits jetzt dargestellt, ist der „Beginn des PSA-basierten Screenings … aktuell nicht geklärt." Die jetzige Begründung einer Altersgrenze bei 45 Jahren erscheint nicht ausreichend, weil in der Malmö-Kohorte (Vickers et al., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23596126/) zwar ein langfristig erhöhtes Risiko feststellbar war, es aber erwartbar ist, dass viele dieser Fälle auch nach dem 49. Lebensjahr via Screening erkannt worden wären. Entscheidend ist, dass die zentralen RCTs zum klassischen PSA-Screening mehrheitlich mit einer unteren Altersgrenze von 50 oder 55 Jahren gearbeitet haben (IQWiG-Bericht, https://www.iqwig.de/projekte/s19-01.html). Auch in der PROBASE-Studie wurde festgestellt, dass die Prävalenz aggressiver Prostatakarzinome (ISUP ≥3) im Alter von 45 Jahren mit 0,03% sehr niedrig ist (Arsov et al., 2022; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35076933/).<br><br>Eine obere Altersgrenze sollte definiert werden, um insbesondere den Schaden des Screenings durch Überdiagnosen zu begrenzen. Eine Begrenzung allein anhand einer Restlebenserwartung erscheint nicht ausreichend, weil jede Arzt-Patienten-Kommunikation über die Restlebenserwartung bekanntermaßen schwierig ist. Anzuraten ist | Wichtig für diese Leitlinie ist, dass es nicht um die Empfehlung für ein Screeningprogramm geht, sondern um Früherkennung. Vor diesem Hintergrund wird auch besonders darauf hingewiesen, dass ein Mann, der eine Früherkennnungsuntersuchung wünscht, ausführlich über Vor- und Nachteile informiert sein muss. Dazu liefert diese Leitlinie genaue Argumente und wird zu einer guten Hilfestellung zur Beratung. Bezüglich des Alters von 45 Jahren wird tatsächlich auf die Arbeit von Vickers et al. (BMJ 2013) Bezug genommen, die ja auch Grundlage der statistischen Kalkulation für PROBASE war. In dieser Arbeit werden die Basis-PSA Werte und die Rate an Metastasen / Tod nach 15, 20 und 25 Jahren in den Altersgruppen 37.5-42.5 / 45-49 und 51-55 Jahren verglichen. In der Gruppe 45-49 liegt das RR der >90. Perzentile (PSA > 1.6) für Metastasen bei 7.6, für die Altersgruppe 51-55 aber bereits bei einem wesentlich höheren PSA Wert (> 2.4) bei 11.4. D. h. die Prädiktion von Metastasen 25 Jahre nach Basis-PSA Wert steigt exponentiell im Verhältnis zum Basis PSA Wert an. In der Altersgruppe 51-55 Jahre hatten bereits die ersten Männer Metastasen in der ersten Screeningrunde. Dies war die Begründung für PROBASE, mit 45 Jahren zu beginnen und die Rate an Metastasen 15 Jahre nach Einschluss (mit 60 Jahren) in beiden Altersgruppen zu vergleichen. Es war zu erwarten und ist auch sinnvoll, dass in der ersten Screeningrunde mit 45 J so gut wie keine fortgeschrittenen Karzinome gefunden wurden, das ist ja Sinn des Screenings. Der Vergleich beider Altersgruppen steht noch aus und wird erst am Ende der Laufzeit von PROBASE in 10 Jahren evaluierbar sein. In 5 Jahren sehen wir die ersten 60-Jährigen (jeweils |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | auch hier eine zahlenmäßige Orientierung an den vorhandenen RCTs. | ca. 10.000 Männer pro Jahr), d. h. die Datenlage wird sich bald deutlich verbessern. Es ist richtig, dass die „zentralen RCTs“ vor allem der skandinavischen Arbeitsgruppen (Göteborg 2, Sthlm3MRI) ein mittleres Alter haben, das ca. 10 Jahre über dem Eintrittsalter von PROBASE liegt. Aber hier steht eben zu befürchten, dass der PSA Wert ab einem Alter von 55 Jahren bereits durch die Entwicklung der benignen Prostatahyperplasie kontaminiert und damit nicht mehr so aussagekräftig ist und Zusatztests erfordert. PROBASE generiert aktuell Daten, die für 90% der Teilnehmer ab 45 Jahren ein sehr niedriges Risiko für ein Prostatakarzinom dokumentiert und bestätigt damit die Hypothese von Vickers et al., dass Basis PSA Werte unter dem Median der Altersgruppe die Entwicklung eines PCa nahezu ausschließen. D. h. idealerweise benötigt ein Mann, der eine Früherkennung wünscht einen Basis-PSA Wert mit 45-50 (je nach PROBASE Ergebnis) und dann idealerweise im Abstand von 10 Jahren im Alter von 60 und 70, d. h. 3 PSA Werte im Lebensverlauf, um sicher zu sein. Für den späteren Beginn mit 50+ Jahren gibt es bezüglich des Basis PSA Werts keine ausreichende Evidenz, denn dies wurde in den skandinavischen Studien nicht geprüft (die Altersgruppe der 50-50 Jährigen war sehr klein). In höherem Alter reicht dann der PSA Wert nicht mehr aus und bedingt neben einer Risikoklassifikation zusätzliche Tests wie MRTs, die die Früherkennung dann wesentlich verteuern. Wir würden gerne eine möglichst kosteneffiziente Früherkennung testen, denn in einer ersten Cost-Effectiveness Analyse von Vynckiers et al. (Eur Urol 2024) hat sich alleine das frühe Alter bei einem alleinigen Basis PSA als sehr kostengünstig erwiesen, kosteneffizienter als eine Kombination mit MRTs in älteren Gruppen.<br><br>Bezügliche der oberen Altersgrenze: Die Leitliniengruppe hat dies lange diskutiert, aber die Grenze von 70 Jahren, die in der ERSPC Studie auch aktuell empfohlen wird (de Vos Eur Urol 2023, Analyse der Rotterdam Kohorte nach 21 Jahren), generiert sich aus Patienten, die Anfang der 1990er Jahre eingeschlossen wurden. Die Lebenserwartung eines heute 70-Jährigen ist aber deutlich höher als die eines 70-Jährigen vor 30 Jahren. D. h. wir haben uns entschlossen, die Restlebenserwartung als |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Orientierung zu nehmen. Anführen könnte man hier aber (wie in der EAU Leitlinie) die genaue Kalkulationsmöglichkeit der Lebenserwartung durch den Gait Speed Test (Studenski et al. JAMA 2011), um die rein subjektive Abschätzung zu unterstützen. Insgesamt erscheint aber die (individuelle) Lebenserwartung für eine PCa-Früherkennung besser geeignet als eine „obere Altersgrenze“; für ein Screening-Programm ist die Forderung nach einer oberen Altersgrenze natürlich nachvollziehbar. |
| 12 | 4.1.2 / S. 41<br>**Empfehlung 4.2** | - | Es wird angeraten eine Empfehlung etwa in diesem Sinne einzufügen: „Hierbei sind evidenz-basierte Entscheidungshilfen einzusetzen. | Gigerenzer et al. belegten 2009, dass europäische Männer generell viel zu positive Erwartungen an den Nutzen eines Prostatakrebs-Screenings haben und dass ärztliche Beratung hierauf offenbar wenig korrigierenden Einfluss hatte (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671770/). Auch sind viele der deutschsprachig verfügbaren Informationsmaterialien zu positiv formuliert (Strobelberger et al., 2011; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21253813/). Gleichzeitig hat die heutige Gesundheitsversorgung den Anspruch, ausführliche Information und partizipative Entscheidungsfindung (shared decision-making, SDM) zu ermöglichen.<br><br>Daher sollten evidenz-basierte Entscheidungshilfen als explizite Empfehlung in die Leitlinie aufgenommen werden. Geeignete Materialien sind an verschiedenen Stellen verfügbar (z.B. https://www.gesundheitsinformation.de/der-psa-test-zur-frueherkennung-von-prostatakrebs.html). Hiermit kann auch die tägliche ärztliche Arbeit entlastet werden, weil die ergebnisoffene Beratung sich auf noch offene Fragen beschränken kann. Patienten können idealerweise durch evidenz-basierte Entscheidungshilfen den Sachverhalt besser verstehen und ihre Entscheidung besser treffen (vgl. Danner et al., 2024; | Die Anregung Evidenz-basierte Entscheidungshilfen einzusetzen wird dankbar aufgenommen. Die Leitliniengruppe hat sich entschieden, dies nicht in der ärztlichen sondern in der bereits in Aktualisierung befindlichen Patientenleitlinie zu berücksichtigen. |

<table>
<tr><th>Nr.</th><th>Kapitel / Seite / Empfehlung</th><th>Entwurfstext der Leitlinie</th><th>Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu</th><th>Begründung (mit Literaturangaben)</th><th>Konsentierte Entscheidung & Begründung</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>https://dx.doi.org/10.60584/HT22-01; Wegwarth et al., 2017; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28832633/).</td><td></td></tr>
<tr><td>13</td><td>4.1.2 / S. 42<br>Empfehlung 4.3</td><td>Ergänzung um 4.31 notwendig</td><td>Männer sollen darüber informiert werden, dass sie in den letzten 24 h vor der PSA-Bestimmung keine Ejakulation (und keinen Analsex) haben sollen. Außerdem sollen sie starke körperliche Anstrengungen und Radfahren vermeiden. Zweck der Maßnahmen: Vermeidung eines falsch hohen PSA-Wertes.</td><td>Eine Ejakulation kann den PSA-Wert für die folgenden 24 Stunden steigern. Urology. 1996 Apr;47(4):511-6. doi: 10.1016/S0090-4295(99)80486-5.<br>Längere Radtouren (hier gut 50 km) können den PSA-Wert ebenfalls steigern. Int J Mol Sci. 2016 Mar 17;17(3):377. doi: 10.3390/ijms17030377.</td><td>Vgl. Empfehlung 4.5 und Hintergrundtext. Die hier genannten Einflussfaktoren sollten spätestens vor einer PSA-Kontrolle berücksichtigt werden. Ein Satz zu Einflussfaktoren auf den PSA-Wert wurde im Hintergrundtext ergänzt (Vgl. Kommentare zum Hintergrundtext).</td></tr>
<tr><td>14</td><td>4.1.2 / S. 42<br>Empfehlung 4.4</td><td>Entsprechend der Höhe des PSA-Wertes soll eine Risikozuordnung und eine risiko-adaptierte Empfehlung zur Früherkennungsstrategie und weiteren Diagnostik erfolgen.
<table>
<tr><th colspan="2">Basis-PSA-Wert Risikozuordnung</th><th>Empfehlung</th></tr>
<tr><td><1,5 ng/ml</td><td>niedriges Risiko</td><td>5-jährliche Intervalle</td></tr>
<tr><td>1,5 ng/ml – 2,99 ng/ml</td><td>intermediäres Risiko</td><td>2-jährliche Intervalle</td></tr>
<tr><td>≥3 ng/ml (kontrolliert)</td><td>hohes Risiko</td><td>Diagnostik</td></tr>
</table></td><td>Die Empfehlungen in der Tabelle beschreiben in zu allgemeiner Form ein sehr proaktives Vorgehen. Es besteht das Risiko, dass diese Empfehlungen angewendet werden, ohne dass eine individuelle Risiko-adaptierung vorgenommen wird.<br><br>Es sollte betont werden, dass die Vorgaben eher ein Maximum beschreiben. Hilfreich wären auch nähere Angaben dazu, wie z. B. ein höheres Alter, das Prostatavolumen oder eine positive Familienanamnese sich</td><td>Zum risikoadaptierten Vorgehen gibt es umfangreiche Literatur, die zum Teil auch schon in der Leitlinie zitiert wird. Insbesondere der Zusammenhang zwischen Alter und PSA-Wert ist belegt (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34969631/). Dementsprechend wird auch im europäischen Pilotprojekt PRAISE-U eine Beendigung des Screenings empfohlen, wenn ein Mann über 60 Jahren ohne weitere Risikofaktoren einem PSA-Wert <1 ng/ml aufweist (Chandran et al., 2024; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40103637/).</td><td>Für die angegebenen Risikoklassen gibt es aus Deutschland über die PROBASE Studie hohe Evidenz (Krilaviciute Eur Urol 2024). Weitere Analysen der intermediären Gruppe, die gerade publiziert wurden (EAU 2025) zeigen, dass wahrscheinlich auf diese Gruppe bezüglich der Intervall-Empfehlung verzichtet werden kann, d. h. alle Männer < 3 ng/ml werden nur alle 5 Jahre eingeladen.<br><br>Zur Bemerkung bezüglich des Risiko-Assessments: dies ist bei einem Basis PSA Wert im Alter von 45 Jahren eben erst ab einem Wert von 3 ng/ml erforderlich. Es geht hier um ca. 1.5% der Männer, diese haben dann kontrolliert (erstes Assessment) nur noch zu 50% einen Wert ³ 3 ng/ml (Entzündungen, subklinisch), d. h. die Risikogruppe reduziert sich dann bereits auf 0.8% (im Alter von 50 Jahren sind dies kontrolliert ca. 3%). Diese 0.8% sollten dann bezüglich der üblichen Risikofaktoren (Prostatavolumen, familiäre Belastung, genetische Prädisposition, Anamnese von Prostataerkrankungen, Vorbiopsien etc.) analysiert werden, daher haben wir hier eine „urologische Konsultation“ verankert. Unseres Erachtens sind die Empfehlungen, die sich an diesen</td></tr>
</table>

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | auswirken. Konkret könnten beispielsweise zwei separate Tabellen für Männer bis 59 und solche ab 60 Jahren Orientierung geben. Auch ein Ende des Screenings ist zu erwägen.<br><br>Damit Begriffe wie „intermediäres Risiko“ auch im Kontext von Risiko-kalkulatoren anwendbar sein, sollte genannt werden, was für ein absolutes Risiko dies konkret meint. | | Risikoklassen orientieren sowohl evidenzbasiert als auch international abgestimmt, denn die EAU Empfehlungen (van Poppel Eur Urol 2021), sehen genau dieses Vorgehen international vor; auch in den PRAISE-U Studien wird so vorgegangen. Es ist Ziel, durch das Risiko-Assessment bei Werten ³ 3 ng/ml die Rate an MRTs zu reduzieren.<br><br>Biomarker haben wir hier absichtlich wegen der fehlenden Evidenz zurückhaltend bewertet (Sthlm3, 4k), weil unklar ist, welche Komponenten dieser kommerziellen Tests wirklich wichtig sind (wahrscheinlich am ehesten das Prostatavolumen).<br><br>Zum oberen Ende der Screeningempfehlung siehe Kommentar Nr. 11. |
| 15 | 4.1.2 / S. 42 f.<br><br>**Empfehlungen 4.3 bis 4.6** | | | Hier würden wir uns unbedingt einen Hinweis auf die Interassay-Varianz bei der Messung von PSA-Werten wünschen, verbunden mit der Empfehlung PSA-Werte, wenn irgend möglich, methodenkonstant zu kontrollieren. Die Messung von PSA-Werten in Großlaboren, in denen meist unterschiedliche Messverfahren vorgehalten und zumeist beliebig eingesetzt werden, führt regelmäßig zu Fehlinterpretationen des PSA-Verlaufs. | Im Hintergrundtext zu Empfehlung 4.6 (6. Absatz) wird auf die hier gemachten Ausführungen aus Sicht der Leitliniengruppe umfassend eingegangen. |
| 16 | 4.1.2 / S. 43<br><br>**Empfehlung 4.6** | Bei einem kontrolliert erhöhten PSA-Wert ≥3 ng/ml soll eine urologische Konsultation erfolgen. Bestätigt sich dabei ein Risiko für ein Prostatakarzinom, soll eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata erfolgen. | Bei einem kontrolliert erhöhten PSA-Wert ≥3 ng/ml soll eine urologische Konsultation erfolgen. Bestätigt sich dabei ein hohes Risiko für ein Prostatakarzinom, ist eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata das empfohlene | Die Formulierung „…dabei eine Risiko für..,“ ist zu vage, da jeder Mann im Vorsorgealter ein Risiko für Prostatakrebs hat. Das MRT de Prostata ist weiterhin keine Leistung der GKV und durch die neue Formulierung wird der Sinnhaftigkeit des MRT unterstrichen aber für Patienten, die kein MRT bekommen können eine Möglichkeit gegeben, anderweitige Verfahren durchführen zu lassen. | Die Leitlinie gibt basierend auf der verfügbaren Evidenz interdisziplinäre, Kosens-basierte Empfehlungen und damit einen „Korridor“ vor. Die Leitlinie hat keinen Einfluss auf die Erstattung von Leistungen (z.B. Prostata-MRT) durch die Krankenkassen.<br><br>Das individuelle Risiko lässt sich z.B. durch Verwendung von Risikokalkulatoren abschätzen. Hinweise dazu sind im Hintergrundtext enthalten bzw. ergänzt worden. |

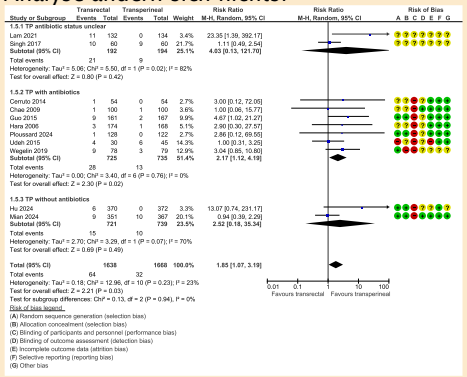
| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | diagnostische Verfahren | | |
| 17 | 4.1.2 / S. 43<br>**Empfehlung 4.6** | Bei einem kontrolliert erhöhten PSA-Wert ≥3 ng/ml soll eine urologische Konsultation erfolgen. Bestätigt sich dabei ein Risiko für ein Prostatakarzinom, soll eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata erfolgen. | Hier wäre eine sollte Empfehlung besser. | Auch, wenn die MRT der Prostata ein geeignetes Verfahren darstellt die Prostata im Hinblick auf ein Karzinomrisiko hin zu untersuchen, ist in der Versorgungsroutine der Zugang mitunter schwierig.<br>Der Hinweis auf die Güte der Befunde nach standardisierten Vorgaben und entsprechender Überprüfung für die PIRADS-Klassifikation wäre auch für den Hintergrundtext hilfreich | Die Leitlinie gibt basierend auf der verfügbaren Evidenz interdisziplinäre, Kosens-basierte Empfehlungen und damit einen „Korridor“ vor. Dabei ist die Evidenz für den hier abgebildeten Stellenwert des MRT hoch.<br>Die Leitlinie hat keinen Einfluss auf die Erstattung von Leistungen (z.B. Prostata-MRT) durch die Krankenkassen.<br>Die Qualität der Befundung ist in Empfehlung 4.15 berücksichtigt. |
| 18 | 4.1.2 / S. 43<br>**Empfehlungen 4.7 bis 4.10** | | Hier würde sich eine Ergänzung der LL um eine Empfehlung anbieten, wann genau Patienten eine humangenetische Beratung erhalten sollen. | Denn bisher haben wir die Empfehlung 4.7 mit „normalem“ PSA-basierten Screening bei einfacher familiärer Belastung und spezifische Empfehlungen bei Patienten mit pathogenen Gen-Varianten (4.8-4.10). Aber keine Empfehlung, wie diese Patienten an die Diagnose einer pathogenen Variante kommen sollen.<br>Man findet diese Empfehlung eigentlich schon im Fließtext auf Seite 50 in den Erläuterungen zu den Empfehlungen 4.7-4.10:<br>„Der V. a. auf ein hereditäres Prostatakarzinom besteht, wenn ≥3 Männer mit Prostatakarzinom/Brustkrebs und Ovarialtumor in der blutsverwandten Familie, ≥3 Generationen in Folge oder ≥2 Männer im Alter ≤55 Jahre betroffen sind.“<br>Ich würde vorschlagen, auf Grund der Relevanz in der Praxis diese Erläuterung als einzelne Empfehlung zwischen 4.7 und 4.8 aufzunehmen, z.B. wie folgt:<br>Bei Patienten mit Verdacht auf ein hereditäres Prostatakarzinom kann/sollte/soll (?) eine humangenetische Beratung erfolgen. Der | Bitte Empfehlungen 4.37 und 4.38 beachten; hier ist diesem Vorschlag Rechnung getragen worden. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Verdacht besteht, wenn ≥3 Männer mit Prostatakarzinom/Brustkrebs und Ovarialtumor in der blutsverwandten Familie, ≥3 Generationen in Folge oder ≥2 Männer im Alter ≤55 Jahre betroffen sind.<br><br>Siehe links, Literaturangabe äquivalent zum Fließtext: 107:<br><br>Beebe-Dimmer J, Kapron A, Fraser A, Smith K, Cooney K. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. J Clin Oncol. 2020;38(16):1807-1813. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208047 | |
| 19 | 4.1.2 / S. 43<br>**Empfehlung 4.8** | Männern ab einem Alter von 40 Jahren mit einer pathogenen Variante in den Genen BRCA2, MSH2 oder MSH6 sollte eine Konsultation im Rahmen einer Risikosprechstunde angeboten werden. | Eine entsprechende Konsultation kann in spezialisierten urologischen Ambulanzen und in einer humangenetischen Sprechstunde erfolgen. | Es wird darauf hingewiesen, dass in der LL der Begriff „Risikosprechstunde“ in EK 4.8 nicht weiter erläutert wird. | Genetische Risikosprechstunden sind im Internet (nicht nur als Begriff) leicht zu finden, so dass auf eine diesbezügliche Erläuterung verzichtet wird. |
| 20 | 4.1.2 / S. 43<br>**Empfehlung 4.9** | Bei Vorliegen einer pathogenen Variante in den Genen BRCA2, MSH2 oder MSH6 sollen eine PSA-Bestimmung und eine MRT der Prostata erfolgen. | Bei Vorliegen einer pathogenen Variante in den Genen BRCA2, MSH2 oder MSH6 sollen eine PSA-Bestimmung und eine MRT der Prostata ab einem Alter von 40 Jahren erfolgen. | Die Aussage zieht keinen Bezug zum Alter und ist somit zu unspezifisch. Sie kann missinterpretiert werden. | Die Empfehlungen 4.8-4.10 sind verknüpfte Empfehlungen. Die Darstellung wurde entsprechend angepasst, so dass der „Altersbezug“ jetzt eindeutig hergestellt ist. |
| 21 | 4.1.2 / S. 43<br>**Empfehlung 4.10** | Bei Vorliegen einer pathogenen Variante und PI-RADS 3-5 in der MRT und/oder einem PSA-Wert von ≥3 ng/ml sollte eine MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata empfohlen werden. | Ehrlich gesagt halte ich diese Empfehlung für überflüssig, da ich die Spezifität bezüglich pathogener Varianten nicht erkennbar finde. | Bei PIRADS 4-5 sollte normalerweise immer eine Biopsie erfolgen, unabhängig von einer pathogenen Variante.<br><br>Falls gemeint ist, dass bei Vorliegen einer pathogenen Variante auch schon bei PIRADS 3 immer eine Biopsie erfolgen soll und keine Risikoabschätzung (z.B. nach Tabelle 5.5. EAU-Guideline) mit ggf. Ergebnis einer Verlaufskontrolle erfolgen soll, dann sollte man | Die vorgeschlagene Änderung der Empfehlung führt inhaltlich zu keiner Änderung, so dass eine Anpassung entbehrlich scheint. Die Biopsieindikation für PIRADS3 Befunde hält die Leitliniengruppe, u.a. aufgrund des Angstniveaus betroffener Patienten (unpublizierte Daten aus der PROFAM-Risk Studie Düsseldorf, EAU 2024) für gerechtfertigt. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | das vielleicht auch so spezifizieren, z.B. wie folgt:<br><br>„Bei Vorliegen einer pathogenen Variante sollte nicht nur bei einem PIRADS 4 oder 5-Befund, sondern auch bei einem PIRADS 3 eine MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata empfohlen werden."<br><br>Wobei ich dafür keine Begründung sehe und deswegen könnte man diese Empfehlung meiner Meinung nach auch streichen.<br><br>In der angegebenen Literaturstelle (PROGRESS) fand sich jedenfalls bei 8 Patienten mit PIRADS 3 bei 5 Pat. kein Karzinom, bei 1 PIN, bei 1 GG1, bei 1 GG>=2. Ob das reicht, um so eine spezifische Empfehlung auszusprechen?<br><br>Vielleicht könnte man zum Thema MRT-Screening und Mutationen noch die Studie rechts in der Literaturangabe aufnehmen.<br><br>Von 188 Männern wurden bei 92 Biopsien 16 Karzinome, 7 mit GG>=2 festgestellt. 34=18% hatten einen PIRADS 3-Befund. Leider schreiben die Autoren nicht wie bei PROGRESS, wie viele Karzinome sie bei PIRADS 3, 4 und 5 jeweils gefunden haben. Aber bei der geringen Anzahl Karzinomnachweis insgesamt und der geringen Anzahl PIRADS-3-Befund kann ich mir nicht vorstellen, dass man daraus eine spezifische Empfehlung ableiten würde, jeden Patienten mit PIRADS 3 immer zu biopsieren.<br><br>Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation carriers—results from the first round of screening<br><br>Author links open overlay panel<br><br>N. Segal 1, ,,,et ak, D. Margel 1 7 | |
| Kapitel 4.2 Diagnostik | | | | | |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| 22 | 4.2 / S. 52<br>**Empfehlung 4.12** | Grenzwert ≥ 3ng/ml angegeben, und in Empfehlung 4.12 > 3ng/ml | Diskrepanz prüfen | In 4.4., 4.5., 4.6 und 4.10 ist jeweils als Grenzwert ≥ 3ng/ml angegeben, und in Empfehlung 4.12 > 3ng/ml. Da die Empfehlungen aufeinander aufbauen, kann es theoretisch sein, dass ein Mann mit einem PSA =3 nach 4.4. ein hohes Risiko hat und nach 4.6 ein MRT benötigt, welches nach 4.12 und jetzt im Diagnostikkapitel dann doch nicht empfohlen wird. Zugegeben ist das konstruiert, aber eben leider möglich. | Wurde redaktionell geändert in ≥ 3ng/ml. |
| 23 | 4.2 / S. 54<br>**Empfehlung 4.19** | Die gezielte Biopsie sollte über eine Software-basierte MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie, oder als MRT-gestützte Biopsie („in-bore“) erfolgen. | Die gezielte Fusionsbiopsie kann kognitiv, software-basiert oder MRT-gestützt („in-bore“) erfolgen. | Hier ist mehr Klarheit nötig! 4.10. empfiehlt die Fusionsbiopsie – ohne eine Technik zu nennen. In 4.19. ist „kognitiv“ raus. Das ist ein falsches Signal! Denn in dem detaillierten Text auf Seite 65 steht: „Die kognitive Fusionsbiopsie, die Software-basierte MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie und in-bore Biopsie weisen dabei ähnliche Prostatakarzinom-Detektionsraten (p=0,4) auf [212].“ Hier ist zu betonen, dass die Referenz 212 eine alte Referenz einer einzelnen Studie ist. Es gibt genau zwei aktuelle Meta-Analyse zu dem Thema: 1) Cancers (Basel). 2023 Jun 30;15(13):3443. 2) Prostate Cancer Prostatic Dis. 2024 Apr 5. Beide zeigen klar, dass kognitiv=software=in bore ist. Das gehört absolut in die Leitlinie, denn sonst ist der Urologe in der Praxis mit der kognitiven Fusion „draußen“, die Klinik mit der teureren Software-Variante „drin“. | Die meisten Untersuchungen zu dieser Fragestellung haben das Problem, dass ein relativ hoher Anteil an großvolumigen Karzinomen enthalten ist, die auch bei einer „kognitiven“ Fusion nachgewiesen werden können. Insgesamt bestehen aus Sicht der Leitliniengruppe aber Vorteile für ein bildgestütztes Vorgehen. Die „sollte“ Empfehlung trägt dem angemessen Rechnung. |
| 24 | 4.2 / S. 54<br>**Empfehlung 4.19** | Die gezielte Biopsie sollte über eine Software-basierte MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie, oder als MRT-gestützte Biopsie („in-bore“) erfolgen. | | Der Begriff „in-bore“ ist nicht selbsterklärend und sollte in einer deutschen Leitlinie durch einen deutschen Begriff ersetzt werden. | Eine entsprechende Fußnote wurde ergänzt.<br>Ebenso wurde in Empfehlung 4.27 eine Fußnote ergänzt. |
| 25 | 4.2 / S. 54<br>**Empfehlung 4.20** | Zusätzlich zur MRT-gezielten Biopsie sollte im Rahmen der | Diese Empfehlung pro zusätzliche systematische Biopsie | Die zugrundeliegende Evidenz zeigt nur eine geringfügig höhere Detektionsrate von klinisch signifikanten Karzinomen. Gleichzeitig erhöht | Grundsätzlich stimmen wir dem Kommentar zu, aber die Altersgruppen, in der in z. B. der Göteborg 2 Studie (Hugosson NEJM 2023) lediglich die gezielte Biopsie |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Erstbiopsie eine systematische Biopsie erfolgen. | sollte abgeschwächt werden (z. B. „kann“ statt „sollte“). | die systematische Biopsie die Detektionsrate klinisch insignifikanter Karzinome deutlich. Daher ist die Abwägung zwischen Nutzen und Schaden hier weniger klar, als in der Leitlinie formuliert. Auf S. 61 der Leitlinie wird „die Gefahr der Überdiagnostik durch die systematische Biopsie“ als belegt beschrieben, sodass hier ein weniger aggressive Biopsieren sinnvoll erscheint.<br><br>Auch begründet die Leitliniengruppe die neue kombinierte PSA-/MRT-Strategie gerade damit, dass hiermit „sowohl die Rate der unnötigen Biopsien als auch die Detektionsrate indolenter Prostatakarzinome relevant gesenkt“ wird (p. 48). Denn in den skandinavischen Studien wurde einerseits bei negativem MRT-Befund ganz auf Biopsien verzichtet, andererseits aber erfolgten keine systematischen Biopsien zusätzlich zu Target-Biopsien. Es wäre ein Messen mit zweierlei Maß, wenn in der Leitlinie die neue 2-stufige Screeningstrategie damit begründet wird, dass Biopsien und Überdiagnostik reduziert werden, dann aber abweichend von der herangezogenen Evidenz unnötige Biopsien und Über-diagnostik doch wieder Einzug in die Versorgung erhalten. | aufgrund eines biparametrischen MRTs verwendet wurde, war 10 Jahre älter als die Gruppe, für die wir in Deutschland den Beginn einer Früherkennung empfehlen. Dem gegenüber stehen die Studien zur Detektion des Prostatakarzinoms (Kasivisvasathan NEJM 2019, van der Leest Eur Urol 2019, Rouvière Lancet 2019, Drost Cochrane 2019). In Rouviere et al. übersieht die rein gezielte Biopsie 15% der signifikanten PCa. In der Cochrane Metaanalyse von Drost et al. ist in der Erstbiopsie der Unterschied mit 2% geringer als in der Re-Biopsie (7,3%). Wir haben Daten von > 520 Biopsien aus PROBASE analysiert und finden mit einer rein gezielten Biopsie nur 73% der klinisch signifikanten Karzinome, mit einer kombinierten Biopsie aber 93% (Al-Monajjed Eur Urol 2025). Dies liegt an der hohen Rate an PIRADS 3 Befunden, die kein wirkliche Zielläsion definieren können, weil die Drüsen junger Männer (45-55 J) im MRT definitiv schlechter zu beurteilen sind (Boschheidgen Eur Urol 2024). D. h. wir haben aus Deutschland gute Daten, die eine kombinierte Biopsie bei Erstdiagnose rechtfertigen. Da das Infektionsrisiko damit nicht erhöht ist, erscheint eine Abschwächung der konsentierten „sollte“ Empfehlung nicht notwendig. Alle weiteren Biopsien und MRTs können dann modifiziert erfolgen. Die Empfehlung ist nach Ansicht der Leitliniengruppe Erachtens evidenzbasiert. |
| 26 | 4.2 / S. 55<br>**Empfehlung 4.24** | Die transrektale Ultraschalluntersuchung, auch als Hochfrequenz-Ultraschall, kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den gelten den Qualitätsanforderungen genügt. | Berücksichtigung und weitere Erklärungen im Hintergrundtext wären wichtig | Es wird auf die zu geringe Würdigung der Studiendaten aus Quelle 143 aufmerksam gemacht, wonach der hochfrequente Ultraschall (29 mHz) in der Erkennung von klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen der mpMRT der Prostata nicht unterlegen war.<br><br>Im Statement 4.24 werden konventioneller Ultraschall und hochfrequenter Ultraschall vermengt, was unter Berücksichtigung der technologischen Überlegenheit des 29 mHz Ultraschalls nicht gerecht wird. | Bei der Leitlinienerstellung konnte nur die Literatur berücksichtigt werden, die zum Zeitpunkt der LL-Konferenzen verfügbar war. Den trägt Empfehlung 4.24 angemessen Rechnung.<br><br>Neuere Daten können ggf. bei einer späteren Version der Leitlinie berücksichtigt werden. |
| 27 | 4.2 / S. 57<br>**Empfehlung 4.30** | Die Stanzbiopsie soll gezielt unter | Die Stanzbiopsie soll gezielt unter | Die 3 Referenzen (163=95,162,96) vergleichen in RCT-Form transperineal vs. transrektal. | Die hier gemachten Ausführungen betrachten isoliert den Endpunkt Infektionen, wobei die verfügbaren Studien |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | bildgebender Kontrolle unter Einbeziehung der Lokalisationsinformationen transperineal oder transrektal erfolgen. | bildgebender Kontrolle unter Einbeziehung der Lokalisationsinformationen transperineal oder transrektal erfolgen.<br><br>Die transperineale Biopsie soll aufgrund der signifikant niedrigeren Infektionskomplikationen bevorzugt werden | Allerdings zeigt die 96 eine signifikant erhöhte Infektionsrate bei der transrektalen Biopsie. Deshalb zeigt auch die Meta-Analyse von RCTs zu transperineal vs. transrektal: J Urol. 2020 Aug;204(2):224-230, dass der transperineale Zugang mit signifikant weniger Infektionskomplikationen assoziiert ist. Die EAU Leitlinien machen jedes Jahr das Update von den verfügbaren RCTs. Auch mit den 3 neuen Meta-Analyse ändern sich nichts:<br>  <br>Es ist Zeit, wie in den EAU-Leitlinien auch endlich die transrektale Biopsie als 2. Wahl zu beschreiben. | nicht konsistent einen Vorteil für die transperineale Biopsie gezeigt haben. Die Leitliniengruppe hat sich daher insgesamt, unter Berücksichtigung weiterer Parameter wie Schmerzen und Interventionsdauer für eine gleichrangige Empfehlung ausgesprochen. |
| 28 | 4.2 / S. 58<br><br>**Empfehlung 4.33** | Bei Risikopatienten sollte ein Rektalabstrich erfolgen. | Bei der transrektalen Biopsie sollte ein Rektalabstrich genommen werden, um die empirische Prophylaxe zu steuern. | Die Literatur ist falsch: 1) 163=95 (doppelte Nennung) hat gar keinen Abstrich genommen, sondern eine augmentierte Prophylaxe verwendet. 2) 162 hat auch keine Abstriche genommen. 3) 95 hat Abstriche genommen, aber nicht bei Risikopatienten, sondern generell eine zielgerichtete Prophylaxe verwendet. Es fehlt eine richtige Meta-Analyse als Referenz: J Urol. 2021 Mar;205(3):653-663. Hier ist die targeted Prophylaxe klar der empirischen überlegen. „Risikopatienten“ sind explizit nicht einheitlich definiert und ex gibt keine RCT die Risiko- vs. | Der Hintergrundtext wurde wie folgt angepasst um den Begriff „Risikopatienten“ zu erläutern: „Risikopatienten für eine erhöhte Infektionsrate bzw. Resistenzrate, bei denen also ein Rektalabstrich zur gezielten Antibiotikaprophylaxe zu empfehlen ist, sind durch folgende Risikofaktoren charakterisiert:<br><br>- Z.n. (rezidivierender) Prostatitis/Harnwegsinfektion (REF: Örtegren Eur Urol Open Sci 2024)<br><br>- Diabetes mellitus bei erhöhtem Infektionsrisiko (REF: Örtegren Eur Urol Open Sci 2024)<br><br>- Immunsuppression (REF: Somoto T Int J Urology 2025) |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | keine Risikopatienten vergleicht. Auch das hat die o.g. Meta-Analyse klar gezeigt. | - Z.n. Einnahme einer Antibiose bis vor ≤ 1 Jahr<br>- nach Reisen in Länder mit einer hohen Antibiotika-Resistenzlage (REF: Bouzouita Int Urol Nephrol 2024).“<br>Eine generelle Empfehlung für einen Rektalabstrich hält die Leitliniengruppe für nicht angemessen. |
| 29 | 4.2 / S. 58<br>**Empfehlung 4.34** | Povidon-Jod kann bei der transrektalen Biopsie angewendet werden. | Povidon-Jod soll bei der transrektalen Biopsie angewendet werden. | Der Evidenzlevel ist nicht richtig. Es gibt eine gute Meta-Analyse von RCTs: J Urol. 2021 Mar;205(3):653-663. | Nach Bewertung der hier zitierten (einzig verfügbaren) Metaanalyse hat sich die Leitliniengruppe zu einer „kann“ Empfehlung entschieden. |
| Kapitel 4.3 Stadieneinteilung | | | | | |
| 30 | **Anmerkung der Redaktion: Folgender allgemeiner Kommentar/Erklärung bezieht sich <u>auch</u> auf den Kommentar Nr. 31**<br><br><u>Allgemeiner Kommentar/Erklärung:</u><br><br>Die PSMA-basierte Bildgebung des Prostatakarzinoms kann mit zwei etablierten Modalitäten erfolgen: PSMA-PET mit 18F- oder Ga-68 PSMA-Liganden, sowie PSMA-SPECT mit 99mTc-PSMA Liganden.<br><br>In Deutschland sind SPECT und Gammakameras flächendeckend verfügbar und kommen dank routinemäßiger Nutzung von 99mTc-Kits in Praxen, MVZs und Kliniken breit zum Einsatz. PET-Systeme hingegen finden sich meist nur in größeren Zentren, was ihre Verfügbarkeit stark einschränkt. Laut einer Analyse von 2020 stehen in deutschen Krankenhäusern rund drei Mal mehr Gammakameras als PET-Systeme zur Verfügung (165 PET Scannver vs. 478 Gammakameras). Die vielen ambulanten Einrichtungen sind hierbei noch nicht einmal erfasst (leider keine Zahlen verfügbar)!<br><br>Der (regional) eingeschränkte Zugang zu PSMA-PET führt in Deutschland zu längeren Wartezeiten und stellt ein wesentliches Hindernis für eine zeitgerechte Therapie dar. Mit dem wachsenden Einsatz der 177Lu-PSMA Radioliganden-Therapie wird die begrenzte diagnostische Kapazität zunehmend als Engpass für die Erweiterung der Therapieoptionen erkannt (iqvia-institute-rlt-proceedings.pdf). SPECT-PSMA kann hier Abhilfe schaffen. Des Weiteren ist die Kostenerstattung für das PSMA PET/CT für gesetzlich versicherte eingeschränkt und im Allgemeinen nur im Rahmen von AZV möglich, das schränkt die Verfügbarkeit des PSMA PET/CT zusätzlich ein. Gerade bei high risk Patienten ist die PSMA Bildgebung im primären Staging vor Einleitung der Strahlentherapie wichtig.<br><br>Um Versorgungsengpässen, sowie langen Wartezeiten entgegenzuwirken und eine flächendeckende, wohnortnahe Verfügbarkeit sicherzustellen, ist es aus unserer Sicht entscheidend, die 99mTc-PSMA-SPECT in die S3-Leitlinie aufzunehmen.<br><br>99mTc-PSMA-Tracer werden bereits in verschiedenen klinischen Einrichtungen eingesetzt und stellen eine wichtige Alternative zu den PET-Verfahren dar. Eine kürzliche MHRA-Zulassung World first as MHRA approves trofolastat untermauert die klinische Evidenz und Indikationen der 99mTc-PSMA Bildgebung. | | | |
| | **Anmerkung der Redaktion: Zusammenfassung von nahezu identischen Kommentaren** | | | | |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | 4.3 / S. 80<br>**Statement 4.42** | Die PSMA-PET-Bildgebung hat eine höhere Genauigkeit für den Nachweis von Prostatakarzinom-Metastasen als die Kombination aus Computertomographie und Knochenszintigraphie. | Die PSMA-Bildgebung hat eine höhere Genauigkeit für den Nachweis von Prostatakarzinom-Metastasen als die Kombination aus Computertomographie und Knochenszintigraphie. | Das Statement stützt sich maßgeblich auf Daten mit 68Ga-PSMA-11 und weniger oder gar nicht auf andere PSMA-PET Tracer.<br><br>Es wurde gezeigt, dass die diagnostische Genauigkeit der 99mTc-PSMA-SPECT/CT größer ist im Vergleich zur konventionellen Bildgebung mittels Kontrastmittel-CT und Skelettszintigrafie.<br><br>Mehrere Studien haben gezeigt, dass 99mTc-PSMA SPECT in der Lage ist, eine höhere diagnostische Genauigkeit bei der Erkennung von Knochenmetastasen im Vergleich zur traditionellen 99mTc-Knochenszintigraphie zu erreichen.<br><br>Rathke et al. (2018) zeigte, dass 99mTc-PSMA SPECT im Vergleich zur Knochenszintigraphie eine bessere Detektionsrate von Knochenmetastasen bei Prostatakarzinom-Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium aufwies. In ihrer Studie wurde für 99mTc-PSMA SPECT eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 97% ermittelt, während die Knochenszintigraphie nur eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 90% erreichte.<br><br>Da 99mTc-PSMA auch Tumormanifestationen außerhalb des Knochens detektiert, können in einer Untersuchung zusätzlich Lymphknoten und viszerale Metastasen detektiert werden. Eine weitere Studie von Kabunda et al. (2021) belegte den Benefit von 99mTc-PSMA SPECT/CT durch die zusätzliche Identifikation von viszeralen Metastasen im Vergleich zur Knochenszintigraphie.<br><br>In einer Studie von Zhang et al. (2022) zeigte sich, dass 99mTc-PSMA SPECT eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 100% aufwies, was die Fähigkeit des Verfahrens zur präzisen Lokalisierung von Knochenmetastasen bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom unterstreicht. Im Vergleich dazu erzielte die | Die Empfehlung beruht auf einer randomisierten Studie zum PSMA-PET/CT.<br><br>Zum PSMA-SPECT wurde keine Evidenzrecherche durchgeführt und dem entsprechend kann keine diesbezügliche Empfehlung ausgesprochen werden, zumal der entsprechende Tracer bisher in Deutschland formal nicht zugelassen ist. Sofern eine Zulassung erfolgen sollte kann zu einem späteren Zeitpunkt eine entsprechende Evidenzrecherche und Berücksichtigung in der Leitlinie erfolgen.<br><br>Im Übrigen sei darauf hingewiesen, dass jeder Kommentar zur Leitlinie beantwortet wird, so dass wiederholte (wortgleiche) Eingaben überflüssig sind. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Knochenszintigraphie nur eine Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 81%.<br><br>Die Studie von Alemi et al. (2023) bestätigten eine Sensitivität von 94.1% und eine Spezifität von 83.3% für 99mTc-PSM SPECT, während die klassische Knochenszintigraphie eine Sensitivität von 88.2% und Spezifität von 83.3% erzielte.<br><br>Literatur:<br><br>Rathke H et al. (2018). Intraindividual Comparison of 99mTc-Methylene Diphosphonate and Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand 99mTc-MIP-1427 in Patients with Osseous Metastasized Prostate Cancer. J Nucl Med 59(9):1373-1379. https://jnm.snmjournals.org/content/59/9/1373<br><br>Kabunda J et al. (2021). Comparing 99mTc-PSMA to 99mTc-MDP in Prostate Cancer Staging of the Skeletal System. Clin Nucl Med 46(7):562-568. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8174142/<br><br>Zhang Y et al. (2022). Head-to-head comparison of 99mTc-PSMA and 99mTc-MDP SPECT/CT in diagnosing prostate cancer bone metastasis: a prospective, comparative imaging trial. Sci Rep.12(1):15993. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9512783/<br><br>Alemi M et al. (2023). Comparison of Diagnostic Value between 99mTechnetium-Methylene Diphosphate Bone Scan and 99mTechnetium-Prostate-specific Membrane Antigen Scan in Patients with Prostate Cancer with Osseous Metastases. Indian J Nucl Med. 38(4):340-349. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10880839/ | |
| 31 | **Anmerkung der Redaktion: Zusammenfassung von nahezu identischen Kommentaren** | | | | |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | 4.3 / S. 81<br>**Empfehlung 4.44** | Die PSMA-PET/CT soll beim Prostatakarzinom mit Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung (ISUP GG ≥3 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA ≥20 ng/ml) zur Aus-breitungsdiagnostik eingesetzt werden. | Die PSMA-PET/CT oder alternativ 99mTc-PSMA-SPECT/CT soll beim Prostatakarzinom mit Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung (ISUP GG ≥3 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA ≥20 ng/ml) zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden. | MHRA-Zulassung (03/2025) eines 99mTc-PSMA-SPECT Tracers<br><br>Der PSMA Radioligand 99mTc-Trofolastat ist seit neuestem (03/2025) als RoTecPSMA in Großbritannien in dieser Indikation zugelassen. Fachinformation: RoTecPSMA UK SmPC<br><br>Zugelassene Indikation:<br><br>RoTecPSMA, …. is indicated for the detection of prostate specific membrane antigen (PSMA)-positive lesions with single photon emission computed tomography (SPECT) in adults with prostate cancer (PCa) in the following clinical settings:<br><br>· Primary staging of patients with high-risk PCa prior to primary curative therapy,<br><br>· Suspected PCa recurrence in patients with increasing levels of serum prostate-specific antigen (PSA) after primary curative therapy,<br><br>· Selection of patients with metastatic PCa for whom PSMA-targeted therapy is indicated.<br><br>Evidenz-Daten / Literatur unter SmPC 5.1.:<br><br>Efficacy data for primary staging of patients with high-risk PCa derives from study MIP-1404-201. In this multicentre, multireader prospective study efficacy of technetium (99mTc) trofolastat for detection of prostate gland and pelvic lymph node (LN) cancer was assessed in 105 patients with histopathology as gold standard. Patients were adult men and diagnosed with intermediate- and high-risk PCa scheduled for radical prostatectomy and extended pelvic LN dissection. Results showed a high detection rate of technetium (99mTc) trofolastat imaging to correctly identify subjects who had prostate cancer at the gland level (94.2 % sensitivity, 95 % CI 87.8-97.9) as well as correctly assessing evaluable prostate segments which were cancer | Siehe Ausführungen Kommentar Nr. 30 |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | free (83.3 % specificity, 95 % CI 76.9-88.6) compared to histology. Visual scores and tumour-to-background ratios correlated significantly with Gleason scores. Technetium (99mTc) trofolastat SPECT/CT detected LN involvement regardless of LN size with a sensitivity of 30 % (95% CI 11.7-54.6) and specificity of 96.4 % (95 % CI 87.5-99.7). Lymph nodes with a size of ≥ 5 mm were detected with a sensitivity of 50 % (95 % CI 20.6-79.4).<br><br>Für das loco-regionale N-Staging zeigen die Daten zu 99mTc-MIP-1404 aus der prospektiven multizentrischen Studie MIP-1404-201 eine Sensitivität und Spezifität in ähnlicher Größenordnung wie die EMA-zugelassener PSMA-PET/CT-Tracer (alle Studien mit SoT Histopathology).<br><br>**Table:** Loco-regional Disease Detection in Patients with Prostate Cancer: Sensitivities and Specificities of PSMA-targeted Imaging Tracers.<br><br>Diagnostic performance on patient level: N-staging<br>$^{99m}$Tc-MIP-1404 SPECT/CT: 30% sensitivity (95% CI: 11.7-54.6)[1]; 96.4% specificity (95% CI: 87.5-99.7)[1]; • For LN ≥5 mm: 50% sensitivity (95% CI: 20.6-79.4%)[1]<br>$^{68}$Ga-PSMA-11 PET/CT: 41.5% sensitivity (95% CI: 26.7-57.8)[2]; 90.9% specificity (95% CI: 79.3-96.6)[2]<br>$^{18}$F-PSMA-PyL PET/CT: 28-39% sensitivity (95% CI: 17-51)[3]*; 95-99% specificity (95% CI: 92-99)[3]; OSPREY Trial: Coprimary EP of sensitivity failed.; • Post-hoc analysis LN<5mm: 48.6-62.9% sensitivity (95% CI: 32.0-78.9)[4]; 96.3-98.9% specificity (95% CI: 93.6-100)[4]<br><br>References: [1]SIB MIP-1404-201, Ivan Kalmthout LWM et al 2020 J Urol/EPAR/Lucerastis; [2]mPC Pylclari EMA; [3]Hanta KJ et al 2021 J Urol.<br>* OSPREY Trial: The pre-defined thresholds for the co-primary endpoints were 40% for sensitivity and 80% for specificity. Sensitivity did not reach statistical significance for at least 2 of the 3 independent imaging reviewers, therefore, it was considered a failed study. Sensitivity: Reader 1: 39%, Reader 2: 28%, Reader 3: 38% (Pylclari EMPC). | |
| 32 | 4.3 / S. 81<br>**Empfehlung 4.44** | Die PSMA-PET/CT soll beim Prostatakarzinom mit Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung (ISUP GG ≥3 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA ≥20 ng/ml) zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden. | Sollte in eine „Kann“ Empfehlung umgewandelt werden. | Es wird sowohl auf die unzureichende Finanzierung als auch auf die geringe Verfügbarkeit der PSMA PET/CT Diagnostik in der Routine-Versorgung hingewiesen.<br><br>Auch die mögliche diagnostische „Lücke“, die oft durch die zusätzliche FDG-PET-Untersuchung geschlossen werden kann, ist nicht berücksichtigt<br><br>Die Empfehlung ist daher in der Praxis nicht umsetzbar - schürt aber Patientenerwartungen. | Die Leitlinienempfehlung ist bereits bei früheren LL-Versionen enthalten. Es ist hier lediglich eine Präzisierung unter Berücksichtigung der Studiendaten vorgenommen worden (Berücksichtigung von ISUP GG3).<br><br>Die Erstattung ist in Deutschland über die ASV-Richtlinie gewährleistet (wobei eine Erweiterung auf ISUP GG3 erwartet wird). |
| Kapitel 6.2.1 Aktive Überwachung (Active Surveillance) | | | | | |
| 33 | 6.2.1/ S. 114<br>**Empfehlung 6.6** | Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils | Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils | Die medizinische Argumentation der neuen LL Fassung ist primam vistam durchaus konkludent. Allerdings wird die Leitlinie zunehmend von Versicherungen und dem Medizinischen Dienst | Die Leitlinie gibt basierend auf der verfügbaren Evidenz interdisziplinäre, Kosens-basierte Empfehlungen und damit einen „Korridor“ vor. Im Hinblick auf die Empfehlung zur Aktiven Überwachung sei in diesem |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | (ISUP Gruppe 1 und low risk nach D'Amico-Kriterien) sollen aktiv überwacht werden. | (ISUP Gruppe 1 und low risk nach D'Amico-Kriterien) sollen aktiv überwacht werden. Patienten, die dies nicht wünschen oder dafür nicht geeignet sind, können aber leitliniengerecht eine lokal kurative Therapieoption (z.B. Radikaloperation oder Strahlenbehandlung oder Brachytherapie) erhalten. | verwendet, um Leistungskürzungen vorzunehmen, obwohl die Leistungserbringung medizinisch korrekt indiziert und durchgeführt wurde. Gerne werden dafür Aussagen der Leitlinien genommen und scheinbar passend verfremdet.<br>Konkret steht hier zu befürchten, daß die GKV wie auch PKV durch die originale Formulierung zu ungerechtfertigten Leistungsverweigerungen angehalten werden. | Kontext auf die PROTECT-Studie (Hamdy et al., NEJM 2023) verwiesen. Die (zumindest initiale) Aktive Überwachung ist aus Sicht der Leitliniengruppe für die Niedrig-Risikogruppe alternativlos, was sich hier in der starken Handlungsempfehlung ausdrückt.<br>Abrechnungsfragen sind nicht Gegenstand der Leitlinienerstellung. |
| 34 | 6.2.1/ S. 123 f.<br>**Empfehlungen 6.10 und 6.11** | | Ich würde den ersten Satz aus Empfehlung 6.11 in Empfehlung 6.10 mit hineinnehmen und minimal ergänzen/anpassen, z.B. wie folgt:<br>6.10: Weitere gezielte und systematische Biopsien sollten abhängig vom Ergebnis der ersten Re-Biopsie entsprechend der Ergebnisse der im Verlauf durchgeführten MRT-Bildgebung und den erhobenen PSA-Werten durchgeführt werden, spätestens jedoch alle 3 Jahre innerhalb der ersten 10 Jahre aktiver Überwachung.<br>Bei signifikantem PSA-Anstieg | Die beiden Empfehlungen sind so in sich schlüssiger.<br>Empfehlung 6.11 betont nun mehr, dass der Abbruch der AÜ nur anhand der angegebenen Gründe erfolgen soll.<br>In Empfehlung 6.10 wird dagegen das Überwachungsschema in den Jahren nach der ersten Wiederholungsbiopsie bis Jahr 10 besser spezifiziert. | Die Empfehlungen sind nach Evidenz-Recherche und ausführlicher Beratung in der entsprechenden Arbeitsgruppe durch die Leitliniengruppe konsentiert worden. Leider sind die hier gemachten Änderungsvorschläge nicht mit Literaturangaben begründet. Insofern nehmen wir die vorgeschlagenen Änderungen auf, um sie bei einer späteren Leitlinienaktualisierung anhand der verfügbaren Evidenz zu prüfen. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | (Verdopplungszeit <=3 Jahre) sollte eine erneute MRT mit gezielter und systematischer Re-Biopsie vor Ablauf von 3 Jahren erfolgen.<br><br>(siehe auch der Kommentar weiter unten mit weiterer Ergänzung)<br><br>6.11: Eine alleinige Progression des PSA-Wertes und/oder einer MRT-Läsion sollte nicht zum Abbruch der Aktiven Überwachung führen. Die Aktive Überwachung soll beendet werden, bei: · Upgrading zu ISUP Gruppe 2 mit ungünstigem Risikoprofil*<br><br>· Upgrading zu >= ISUP Gruppe 3<br><br>· Lokal fortgeschrittenem Tumorstadium (≥cT3 und/oder cN+)<br>*cribriformes oder intraduktales Wachstum, signifikante Zunahme des Anteils Gleason-Muster 4 | | |
| 35 | 6.2.1/ S. 123 f.<br><br>**Empfehlung 6.11** | Bei signifikantem PSA-Anstieg (Verdopplungszeit <=3 Jahre) sollte eine | Bei kontrolliert signifikantem PSA-Anstieg (Verdopplungszeit <=3 | Diese Formulierung führt dazu, dass alleine der PSA-Anstieg schon zur Re-Biopsie führen soll. Will man das nicht, sondern, dass die Biopsie im Zwischenintervall von 3 Jahren nur in | Die Empfehlungen sind nach Evidenz-Recherche und ausführlicher Beratung in der entsprechenden Arbeitsgruppe durch die Leitliniengruppe konsentiert worden. Leider sind die hier gemachten |

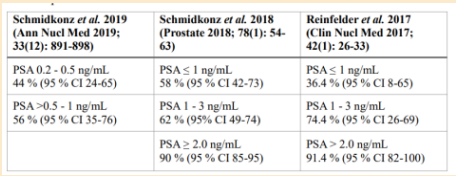
| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | erneute MRT mit gezielter und systematischer Re-Biopsie vor Ablauf von 3 Jahren erfolgen. | Jahre) sollte eine erneute MRT schon vor Ablauf von 3 Jahren erfolgen. Bei progredientem Befund (PRECISE>3) soll eine gezielte und systematische Re-Biopsie erfolgen.<br><br>ODER man will es den Behandlern freistellen, auch andere Biopsietrigger zu verwenden, dann z.B. so (wäre mein Favorit):<br><br>Bei kontrolliert signifikantem PSA-Anstieg (Verdopplungszeit <=3 Jahre) sollte eine erneute MRT schon vor Ablauf von 3 Jahren erfolgen. Bei progredientem MR-Befund (PRECISE>3) oder klinisch hochgradigem Verdacht auf einen Progress soll eine gezielte und systematische Re-Biopsie erfolgen. | Abhängigkeit vom Ergebnis des MRTs durchgeführt werden soll, könnte man wie folgt anpassen: siehe linke Spalte zu Vorgeschlagene Änderung.<br><br>Hinweis: Wenn man die Studie von Klotz nimmt, sollte man auch <=3 Jahre als Verdopplungszeit nehmen, das war zumindest in der Studie so (ist in meinen Vorschlägen schon angepasst): „PSA doubling time of 3 years or less was associated with an 8.5-times higher risk of biochemical failure after definitive treatment compared with a doubling time of more than 3 years (P < .0001)." | Änderungsvorschläge nicht mit Literaturangaben begründet. Insofern nehmen wir die vorgeschlagenen Änderungen auf, um sie bei einer späteren Leitlinienaktualisierung anhand der verfügbaren Evidenz zu prüfen. |
| Kapitel 6.3.1 Aktive Überwachung (Active Surveillance) beim intermediären Risikoprofil | | | | | |
| 36 | 6.3.1 / S. 130<br>**Empfehlung 6.13** | Für Intermediäres Risiko mit günstigem Risikoprofil wird Kann-Empfehlung für AS ausgesprochen (6.13) [bei „ISUP2 und günstigem Risikoprofil | Leider bleibt unklar worauf sich ein geringer Anteil Gleason 4-Muster bezieht (bezogen auf die Gesamtheit, also <50%, also =ISUP2? Oder auf | | Diese Frage kann anhand der verfügbaren Literatur nicht genau beantwortet werden. Im Hintergrundtext zu 6.13 und 6.14 finden sich Ausführungen zu dieser Problematik, auch wenn diese die hier zu Recht aufgeworfene Frage nicht vollständig beantworten können. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | (=kein cribriformes und/oder intraduktales Wachstum und einen geringen Anteil Gleason-Muster 4)"] | ISUP2, cut-of für geringer Anteil 10, 20, 30%? | | |
| 37 | 6.3.1/ S. 132<br>**Empfehlung 6.14** | cT3 ist nicht zulässig für die AS (6.14) | Also wäre cT2c noch zulässig? [konform nach CPG, aber Intermediate risk, günst. Risikoprofil nach EAU (und DAmico) max. cT2b; nach NCCN max. cT2a {bei gleichzeitig vorliegendem ISUP2}luc] | | Für das intermediäre Risiko empfiehlt die Leitliniengruppe eine aktive Überwachung für Patienten mit ISUP Gruppe 2 und günstigem (intermediärem) Risikoprofil gemäß 6.13.<br>In 6.14 wird sich gegen eine Aktive Überwachung bei Patienten mit den genannten „Risikofaktoren" ausgesprochen.<br>Empfehlungen für weitere Gruppen wurden nicht ausgesprochen. Ein Stadium cT2c entspricht (mindestens) einem hohen Risiko nach D'Amico und ist hier folglich nicht abgebildet. |
| Kapitel 6.3.2 Radikale Prostatektomie | | | | | |
| 38 | 6.3.2 / S.136<br>**Empfehlungen 6.17 und 6.18** | 6.17: Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils können eine ausgedehnte Lymphadenektomie erhalten.<br>6.18: Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit hohem oder sehr hohem Risiko (nach NCCN-Klassifikation) und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prosta-takarzinom sollten im Rahmen einer radikalen Prostatektomie eine ausgedehnte Lymphadenektomie | Kein starker Konsens | Hintergrundinformation: "Bisher ist nicht gesichert, ob eine Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom das onkologische Ergebnis verbessert [58" S. 136<br>Außerdem fehlen Informationen dazu, inwieweit eine ausgedehnte Lymphadenektomie das Immunsystem beeinträchtigt und die Infektionsgefahr erhöht. | Die vorgeschlagene Änderung ist nicht möglich. Die Angaben „Expertenkonsens" (EK) bzw. „starker Konsens" spiegeln lediglich das Abstimmungsergebnis in der Leitlinien-Konferenz wieder. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | erhalten. (Starker Konsens) | | | |
| Kapitel 6.3.3.1 Perkutane Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms des intermediären Risikoprofils | | | | | |
| 39 | 6.3.3.1 / S.142 f.<br>**Empfehlungen 6.25 und 6.28** | Zusätzlich sollte eine Androgendeprivationstherapie von 4-6 Monaten Dauer eingesetzt werden. | Jeweils Ergänzung der Empfehlung analog 6.23 (Bei der Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche Hormontherapie sollten zusätzliche Faktoren (insbesondere Gleason Score, Komorbidität) beachtet und mit dem Patienten diskutiert werden) | Insbesondere im Kollektiv der „favorable"-intermediate-risk Patienten ist die Tumorkontrolle durch eine moderne, dosiseskalierte Raditotherapie (unabhängig vom Fraktionierungsschema) auch ohne ADT exzellent (ca. 95% nach 5 Jahren, vgl. PACE-B: van As et al. NEJM 2024). Der klinisch zu erwartende zusätzliche Benefit in dieser Patientengruppe ist daher marginal und angesichts des relevanten Toxizitätsprofils kritisch mit dem Patienten zu diskutieren (vgl. RTOG 0815: Krauss et al. JCO 2023) | Es handelt sich um eine „sollte" Empfehlung, die die verfügbare Evidenz widerspiegelt; gleichzeitig lässt die Empfehlungsstärke aber auch eine Entscheidung gegen eine zusätzliche Hormontherapie in begründeten Fällen z.B. unter Berücksichtigung der hier genannten Parameter zu. Eine Änderung der konsentierten Empfehlung ist daher entbehrlich. |
| 40 | 6.3.3.1 / S.143<br>**Empfehlung 6.26** | Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils können mit einer extremen Hypofraktionierung (6,1 Gy bis 42,7 Gy oder 7,25/ 8 Gy bis 40 Gy) analog der HYPO-RTStudie oder der PACE-B-Studie bestrahlt werden. | Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären und hohen Risikoprofils können mit einer extremen Hypofraktionierung (z.B. 6,1 Gy bis 42,7 Gy oder 7,25/ 8 Gy bis 40 Gy) analog der HYPO-RT-Studie oder der PACE-B-Studie bestrahlt werden. | Auch diese Formulierung ist aus hiesiger Sicht zu stringent. Durch die Aufnahme des mp-MRT in die primäre Stagingdiagnostik wird es einen Stadienshift aus der intermediate risk in die high Risk Gruppe geben. Hierfür (cT2c=beidseitiger Tumor) genügt das Vorliegen eines beidseitigen Pirads 4 oder 5 Befundes, was rel. häufig ist.<br><br>Bei der originalen Formulierung wird die extreme Hypfraktionierung gut geeigneten Patienten vorenthalten.<br><br>Die Festlegung auf absolut konkrete Fraktionierungsschemata verhindert ohne ernsthaften Grund die sicher noch notwendigen Weiterentwicklungen auf diesem Gebiet und erhöht die Belastungen für die Patienten.<br><br>Vor dem Hintergrund, daß die neue Leitlinie V 8 das ausdrückliche Ziel hat, unnötige Belastungen für den Patienten zu vermeiden, ist dies nicht konsequent. | Wie im Hintergrundtext ausgewiesen, wurden in die Studien, die Grundlage dieser Empfehlung sind, mehr als 90% intermediate Risk Patienten eingeschlossen. Die Daten zeigen eine erhöhte Toxizität dieser Bestrahlungsart, so dass sich hier für eine schwache („kann") Empfehlung unter Ergänzung der verknüpften Aufklärungsempfehlung 6.27 entschieden wurde. Eine Erweiterung auf weitere Risikogruppen wäre nicht Evidenz-basiert möglich.<br><br>Die Problematik des „Stadienshifts" durch die Bildgebung wird im Kapitel Stadieneinteilung eingegangen. |
| Kapitel 6.3.3.2 Perkutane Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms des hohen Risikoprofils | | | | | |

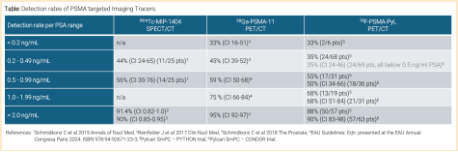
| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| 41 | 6.3.3.2 / S. 146<br>**Empfehlung 6.32** | Die hormonablative Therapie soll 24 bis 36 Monate dauern. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen. | Die hormonablative Therapie soll 18 bis 36 Monate dauern. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen. | https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.018 ,<br>Nabid, Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial Eur Urol (2018) | Die Empfehlung beruht auf der Evidenzbewertung. Die Gründe für die Entscheidung 24-36 Monate (und nicht 18-36 Monate) sind im Hintergrundtext nach Ansicht der Leitliniengruppe ausführlich dargelegt. |
| 42 | 6.3.3.2 / S.148<br>**Empfehlung 6.34** | Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils soll eine Standardfraktionierung (74 Gy bis 80 Gy) oder eine moderate Hypofraktionierung (z. B. 3,0 Gy / 60,0 Gy; 2,5 Gy / 70,0 Gy) angeboten werden. | UHF als Option bei High Risk Patienten nennen, wie bei Intermediate Risk | Die Option der UHF wird nur bei Patienten mit intermediärem Prostata-Ca genannt, obwohl eine Reihe von UHF-Studien (PACE-C (bislang keine Vollpublikation, aber als Kongressbeitrag publiziert: https://www.estro.org/About/Newsroom/Newsletter/Congresses/Acute-toxicity-in-the-PACE-C-trial,-which-compares), Widmark et al. The Lancet, Volume 394, Issue 10196, 385 – 395, HypoFLAME Draulans et al., Radiotherapy and Oncology, Volume 201, 110568 u.a.) auch Patienten mit hohem Risikoprofil und lokal begrenztem Prostatakarzinom eingeschlossen haben und keine Unterlegenheit und keine oder reversible erhöhte Akut-Nebenwirkungsrate gezeigt haben (bei Widmark war in der UHF-Gruppe die Langzeittoxizität im Vergleich zur MHF sogar niedriger). Daher sollte unserer Ansicht nach die UHF zumindest als Option auch bei High Risk Patienten genannt werden. | Die Leitlinie berücksichtigt für die Evidenzbewertung nur Vollpublikationen. Wie im Hintergrundtext ausgewiesen, wurden in die Studien, die Grundlage dieser Empfehlung sind, mehr als 90% intermediate Risk Patienten eingeschlossen. Die Daten zeigen eine erhöhte Toxizität dieser Bestrahlungsart, so dass sich hier für eine schwache („kann“) Empfehlung unter Ergänzung der verknüpften Aufklärungsempfehlung 6.27 entschieden wurde. Eine Erweiterung auf weitere Risikogruppen wäre derzeit nicht Evidenz-basiert möglich. |
| Kapitel 6.6 Neoadjuvante Therapie / Adjuvante Therapie bei radikaler Prostatektomie | | | | | |
| 43 | 6.6 / S. 182<br>**Empfehlung 6.71** | Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikoprofile sollte vor radikaler Prostatektomie keine neoadjuvante antihormonelle Therapie erfolgen. | Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikoprofile sollte vor radikaler Prostatektomie keine neoadjuvante antihormonelle Therapie erfolgen. Jedoch können Patienten mit sehr | In Kapitel 6.4.1 (Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms) wird in der Empfehlung 6.54 Patienten die Möglichkeit einer neoadjuvanten Hormontherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit einem sehr hohen Risiko oder einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom als Teil einer multimodalen Therapie ausgesprochen.<br>Diese Therapieempfehlung wird ebenfalls für bestimmte Patientengruppen im Hintergrundtext von Kapitel 6.6. zu Empfehlung 6.71 | Es gibt keine ausreichende Evidenz für einen klinisch relevanten Endpunkt, die eine neoadjuvante Hormontherapie vor radikaler Prostatekomie rechtfertigt. Insofern ist die Empfehlung im Einklang mit der EAU-Leitlinie aufgenommen worden.<br>Die „sollte (..keine..) “ Empfehlung erlaubt ein abweichendes Vorgehen in individuellen, gut begründeten Fällen, so wie dies auch im Hintergrundtext eindeutig ausgeführt ist. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | hohem Risikoprofil nach NCCN oder mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom Kandidaten für eine neoadjuvante Hormontherapie im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes darstellen. | umschrieben. Im Rahmen multimodaler Konzepte kann für diese Patienten eine neoadjuvante Hormontherapie vor Prostatektomie eine Option darstellen.<br><br>Aus Konsistenzgründen und zur Vereinheitlichung aller vorliegenden Empfehlungen für die multimodalen Therapiekonzepte sollte die vorgeschlagene Änderung zur neoadjuvanten Hormontherapie ebenfalls im dazugehörigen Kapitel 6.6 (Neoadjuvante Therapie bei radikaler Prostatektomie) in Empfehlung 6.71 genannt werden.<br><br>Die vorgeschlagene Änderung unter 6.71 beinhaltet die Empfehlung zur Hormontherapie im neoadjuvanten Setting als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes. | |
| 44 | 6.6 / S. S. 183<br><br>**Empfehlung 6.73** | Patienten mit der Konstellation pT3/PT4 Gleason 8-10 R0 wird nun eine SOLLTE Empfehlung ausgesprochen | Beibehaltung der bisherigen Empfehlung:<br><br>Patienten mit der Konstellation pT3/PT4 Gleason 8-10 R0 sollte eine KANN Empfehlung ausgesprochen werden | Der Text in der Konsultationsfassung entspricht bis auf wenige Details auf Seite 188 (Konsultationsfassung) genau dem der Vorversion und vor allem ist die Evidenzlage völlig unverändert. Dennoch ist die Empfehlung dahingehend geändert worden, dass jetzt für Patienten mit der Konstellation pT3/PT4 Gleason 8-10 R0 jetzt eine SOLLTE statt einer KANN Empfehlung ausgeprochen wird (Vs. 7 Empfehlung 6.62 b bzw. Konsultationsfassung 6.74).<br><br>Bemerkenswert ist dann der letzte Absatz Seite 187f in dem Argumente ausgeführt werden, warum die Autoren der relevanten (negativen) Studien mit Ihrer Einschätzung unrecht hätten, u.a. „…Deshalb werden auch bei einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren selbst in der Metaanalyse kaum statistisch belastbare Daten generiert werden können…..“. Wieso diese Aussagen aber FÜR eine adjuvante Therapie sprechen erschließt sich nicht. Insofern ist die Stärkung der Empfehlung für R0 Patienten selbst unter Berücksichtigung der in der verknüpften | In der Tat sind große Passagen des Hintergrundtextes identisch. Das begründet sich aus der Tatsache, dass ein großer Teil der Daten unverändert gültig ist. Mit Ausnahme des Updates der RADICALS-RT Studie, welches im April 2024 veröffentlicht wurde und die 10 Jahres-Daten in den Hintergrundtext eingearbeitet wurden. Hier zeigte sich weiterhin kein Vorteil der adjuvanten-RT (ART) gegenüber der Salvage-RT (SRT) hinsichtlich des primären Endpunktes. Jedoch zeigt das Signifikanzniveau nun einen Trend p = 0,095 für das Gesamtkollektiv zugunsten der ART auf. Leider haben die Autoren bis heute keine Analyse der Subgruppe der lokal fortgeschrittenen Karzinome pT3/4 vorgelegt, welche den Vorteil der ART belegen könnte. In diesem Zusammenhang sind auch die Langzeitergebnisse der GETUG-AFU-17 Studie abzuwarten, da die Patienten in dieser Studie ausschließlich lokal fortgeschrittene Tumore aufwiesen (pT3). Solange die Evidenz dieser beiden Studien nicht vorhanden ist, bleibt die „SOLLTE angeboten werden“-Empfehlung sinnvoll, um eine Untertherapie einer Subgruppe zu verhindern.<br><br>In der Version 7.0 der Leitlinie war die „SOLLTE angeboten werden“ Empfehlung für die Patienten mit pT3a/b UND R1 UND Gleason 8-10 konsentiert. |

<table>
<tr><th>Nr.</th><th>Kapitel / Seite / Empfehlung</th><th>Entwurfstext der Leitlinie</th><th>Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu</th><th>Begründung (mit Literaturangaben)</th><th>Konsentierte Entscheidung & Begründung</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Empfehlung enthaltenen Aufklärungsvorgabe in einer Evidenzbasierten LL problematisch.</td><td>In der Version 7.0 der Leitlinie war die „KANN angeboten werden“ Empfehlung für die Patienten mit pT3a/b UND R0 UND Gleason 8-10 konsentiert.<br><br>In der Version 7.0 der Leitlinie war die „KANN angeboten werden“ Empfehlung für die Patienten mit pT2 UND R1 multifokal UND Gleason 8-10 konsentiert.<br><br>In der neuen Version 8.0 wurden nun korrekterweise die ersten beiden Empfehlungen zusammengefasst, da der R-Status keinen relevanten Einfluss auf die Endpunkte zu haben scheint (Evidenz aus einer großen retrospektiven Analyse mit 26118 Patienten; Tilki et al. J Clin Oncol 2021). Aufgrund dieser Tatsache hält die Leitliniengruppe die Anhebung der Empfehlungsstärke (auch unter Berücksichtigung der verknüpften Aufklärungsempfehlung für angemessen).</td></tr>
<tr><td colspan="6">Kapitel 7.1 Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs</td></tr>
<tr><td>45</td><td>7.1 / S.205<br><br>Empfehlung 7.6</td><td>Für Patienten mit biochemischem Rezidiv (nach RP ab PSA ≥ 0,2 ng/ml oder nach RT Nadir +2 ng/ml) nach primär kurativer Therapie, (s. Empfehlung 7.2 und Empfehlung 7.3) soll primär eine PSMA-PET Hybrid-Bildgebung zur Beurteilung der Tumorausbreitung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt</td><td>Für Patienten mit biochemischem Rezidiv (nach RP ab PSA ≥ 0,2 ng/ml oder nach RT Nadir +2 ng/ml) nach primär kurativer Therapie, (s. Empfehlung 7.2 und Empfehlung 7.3) soll primär eine PSMA-PET Hybrid-Bildgebung zur Beurteilung der Tumorausbreitung erfolgen. Sollte keine PSMA-PET Hybridbildgebung verfügbar sein, wird eine PSMA-SPECT Hybridbildgebung empfohlen, gefolgt von Kontrastmittel-CT des Körperstammes und</td><td>Die PSMA-PET/CT ist der Goldstandard in der Bildgebung beim biochemischen Rezidiv [871, 872, 856, 857, 873, 874]. Die PSMA-SPECT/CT hat technisch bedingt eine geringere lokale Auflösung, zeigt jedoch eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit. Beiden gemein ist die Überlegenheit gegenüber der konventionellen Bildgebung aus Kontrastmittel-CT und Skelettszintigrafie.<br><br>Der PSMA Radioligand 99mTc-Trofolsatat ist seit neuestem (03/2025) als RoTecPSMA in Großbritannien in dieser Indikation zugelassen. Fachinformation: RoTecPSMA UK SmPC<br><br>Evidenz-Daten in der Fachinformation<br> 
<table>
<tr><th>Schmidkonz et al. 2019 (Ann Nucl Med 2019; 33(12): 891-898)</th><th>Schmidkonz et al. 2018 (Prostate 2018; 78(1): 54-63)</th><th>Reinfelder et al. 2017 (Clin Nucl Med 2017; 42(1): 26-33)</th></tr>
<tr><td>PSA 0.2 - 0.5 ng/mL<br>44 % (95 % CI 24-65)</td><td>PSA ≤ 1 ng/mL<br>58 % (95 % CI 42-73)</td><td>PSA ≤ 1 ng/mL<br>36.4 % (95 % CI 8-65)</td></tr>
<tr><td>PSA >0.5 - 1 ng/mL<br>56 % (95 % CI 35-76)</td><td>PSA 1 - 3 ng/mL<br>62 % (95% CI 49-74)</td><td>PSA 1 - 3 ng/mL<br>74.4 % (95 % CI 26-69)</td></tr>
<tr><td></td><td>PSA ≥ 2.0 ng/mL<br>90 % (95 % CI 85-95)</td><td>PSA > 2.0 ng/mL<br>91.4 % (95 % CI 82-100)</td></tr>
</table></td><td>Eine Änderung der Empfehlung setzt eine Evidenzrecherche und -bewertung für die 99mTc-PSMA-SPECT/CT voraus. Diese kann ggf. bei einer Aktualisierung der Version 8 (z.B. bei einer Zulassung in Deutschland) bzw. einer späteren Leitlinienversion erfolgen.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Nr.</th><th>Kapitel / Seite / Empfehlung</th><th>Entwurfstext der Leitlinie</th><th>Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu</th><th>Begründung (mit Literaturangaben)</th><th>Konsentierte Entscheidung & Begründung</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>Skelettszintigraphie. Ziel der Bildgebung ist die Identifikation von Tumormanifestationen zur Evaluation lokaler Therapieoptionen.</td><td>Verglichen mit den PET-Radiopharmazeutika:<br>Tabelle 19: Korrelation PSA-Werte und 68Ga-PMSA PET Positivität (nach EAU 2024, eigene Übersetzung)<br><table><tr><th>PSA (ng/ml)</th><th>⁶⁸Ga-PSMA PET-Positivität</th></tr><tr><td>< 0,2</td><td>33 % (KI 16-51)</td></tr><tr><td>0,2-0,49</td><td>45 % (KI 39-52)</td></tr><tr><td>0,5-0,99</td><td>59 % (KI 50-68)</td></tr><tr><td>1,0-1,99</td><td>75 % (KI 66-84)</td></tr><tr><td>2,0 +</td><td>95 % (KI 92-97)</td></tr></table>PSA = Prostata-Spezifisches Antigen, 68Ga-PMSA PET= Gallium-68 Prostataspezifisches Membran Antigen Positronen Emissions-Tomographie, KI = Konfidenzintervall<br>Quelle: [2841]</td><td></td></tr>
<tr><td>46</td><td colspan="3">Anmerkung der Redaktion: Zusammenfassung von nahezu identischen Kommentaren</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td></td><td>7.1 / S. 205<br>Empfehlung 7.6</td><td>Für Patienten mit biochemischem Rezidiv (nach RP ab PSA ≥ 0,2 ng/ml oder nach RT Nadir +2 ng/ml) nach primär kurativer Therapie, (s. Empfehlung 7.2 und Empfehlung 7.3) soll primär eine PSMA-PET Hybrid-Bildgebung zur Beurteilung der Tumorausbreitung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt.</td><td>Für Patienten mit biochemischem Rezidiv (nach RP ab PSA ≥ 0,2 ng/ml oder nach RT Nadir +2 ng/ml) nach primär kurativer Therapie, (s. Empfehlung 7.2 und Empfehlung 7.3) soll primär eine PSMA-PET Hybrid-Bildgebung, alternativ/wenn nicht verfügbar $^{99m}$Tc-PSMA-SPECT/CT, zur Beurteilung der Tumorausbreitung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt.</td><td>MHRA-Zulassung (03/2025) eines PSMA-SPECT Tracers in dieser Indikation: RoTecPSMA UK SmPC<br><br>Zugelassene Indikation:<br><br>RoTecPSMA, after radiolabelling with sodium pertechnetate (99mTc) solution, is indicated for the detection of prostate specific membrane antigen (PSMA)-positive lesions with single photon emission computed tomography (SPECT) in adults with prostate cancer (PCa) in the following clinical settings:<br><br>· Primary staging of patients with high-risk PCa prior to primary curative therapy,<br><br>· Suspected PCa recurrence in patients with increasing levels of serum prostate-specific antigen (PSA) after primary curative therapy,<br><br>· Selection of patients with metastatic PCa for whom PSMA-targeted therapy is indicated.<br><br>Evidenz-Daten / Literatur unter SmPC 5.1.:<br><br>Reinfelder and colleagues (Reinfelder et al. 2017) detected technetium (99mTc) trofolastat positive</td><td>Eine Änderung der Empfehlung setzt eine Evidenzrecherche und -bewertung für die 99mTc-PSMA-SPECT/CT voraus. Diese kann ggf. bei einer Aktualisierung der Version 8 (z.B. bei einer Zulassung in Deutschland) bzw. einer späteren Leitlinienversion erfolgen.</td></tr>
</table>

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | *lesions in 42 of 60 (70 %; 95 % CI 58-82) patients with biochemical relapse. Twenty patients had technetium (99mTc) trofolastat positive lymph nodes suggestive of metastasis, 14 patients had pathological uptake in the prostate region indicative of local recurrence, and for another 19 patients, there was tracer accumulation in the skeleton (n = 18) or lungs (n = 1). Detection rate was 91.4 % (95 % CI 82-100) at prostate-specific antigen (PSA) levels greater than 2 ng/mL and 40.0 % (95 % CI 21-59) at lower PSA values (P < 0.01). Schmidkonz and colleagues (Schmidkonz et al. 2018) used technetium (99mTc) trofolastat imaging in workup of 225 PCa patients with biochemical recurrence. Whole-body planar and SPECT/CT images of the lower abdomen and thorax were obtained and analysed for presence and location of abnormal uptake. Technetium (99mTc) trofolastat positive lesions were detected in 77 % (174/225) of all patients. Detections occurred at the area of local recurrence in the prostate in 25% (n = 56) of patients, with metastases in lymph nodes in 47 % (n = 105), bone in 27 % (n = 60), lung in 5 % (n = 12), and other locations in 2 % (n = 4) of patients. Detection rates were 90 % at PSA levels ≥2 ng/mL, 62 % at PSA levels of 1-3 ng/ml and 58 % at levels of 1 ng/ml or less. In their second study Schmidkonz and colleagues (Schmidkonz et al. 2019) investigated the performance of technetium (99mTc) trofolastat SPECT/CT in patients with biochemical recurrence of prostate cancer presenting with PSA serum levels below 1 ng/mL. Technetium (99mTc) trofolastat scans of 50 patients (25 with PSA levels between > 0.5 and 1 ng/mL and 25 with PSA levels between 0.2 and 0.5 ng/mL) that had undergone whole-body planar scintigraphy and SPECT/CT of the thorax, abdomen and pelvis, were analysed. Pathological uptake suggestive of tumour recurrence was detected in 44 % of patients with PSA between 0.2 and 0.5 ng/mL and in 56 % of patients with PSA between > 0.5 and 1 ng/mL. Gleason scores* | |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | *≥ 8 and the presence of antiandrogen deprivation therapy were further significant predictors of pathological technetium (99mTc) trofolastat uptake.*<br><br>*Technetium (99mTc) trofolastat SPECT/CT detection rates per PSA range in PCa patients with biochemical recurrence are summarised in the table below.*<br><br>**Schmidkonz *et al.* 2019 (Ann Nucl Med 2019; 33(12): 891-898)** / **Schmidkonz *et al.* 2018 (Prostate 2018; 78(1): 54-63)** / **Reinfelder *et al.* 2017 (Clin Nucl Med 2017; 42(1): 26-33)**<br>PSA 0.2 - 0.5 ng/mL<br>44 % (95 % CI 24-65) / PSA ≤ 1 ng/mL<br>58 % (95 % CI 42-73) / PSA ≤ 1 ng/mL<br>36.4 % (95 % CI 8-65)<br>PSA >0.5 - 1 ng/mL<br>56 % (95 % CI 35-76) / PSA 1 - 3 ng/mL<br>62 % (95% CI 49-74) / PSA 1 - 3 ng/mL<br>74.4 % (95 % CI 26-69)<br>PSA ≥ 2.0 ng/mL<br>90 % (95 % CI 85-95) / PSA > 2.0 ng/mL<br>91.4 % (95 % CI 82-100)<br><br>Die Detektionsraten von 99mTc-MIP-1404 (99mTc Trofolastat) liegen im Bereich der EMA-zugelassenen PET-PSMA-Tracer.<br><br>  | |
| Kapitel 7.2.1 Systemische Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression | | | | | |
| 47 | 7.2.1 / S. 210<br>**Empfehlungen 7.11 bis 7.13** | 7.11: Patienten mit high-risk biochemischem Rezidiv nach EMBARK sollte Enzalutamid als Monotherapie oder in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) angeboten werden.<br><br>Empfehlungsgrad B, Level of Evidence: 1+ | 7.11: Initial soll mit Patienten, die noch keine Strahlentherapie erhalten haben, eine potentiell kurative Salvage-Strahlentherapie diskutiert werden (siehe Kapitel 7.2.2).<br><br>Empfehlungsgrad A, Level of Evidence: 1+ | Änderung der Reihenfolge der verknüpften Empfehlungen, Anpassung des Empfehlungsgrades für die Behandlung des high-risk biochemischen Rezidivs, Berücksichtigung der EAU-Risikokriterien des high-risk biochemischen Rezidivs um auch der Empfehlung 7.9 zum abwartenden Verhalten Rechnung zu tragen.<br><br>Durch eine geänderte Reihenfolge der verknüpften Empfehlungen soll dem angestrebten therapeutischen Vorgehen in der Praxis Rechnung getragen werden. Somit steht | Die Abschnitt 7.2.1 und die Empfehlungen 7.9 bis 7.13 stehen unter der Überschrift SYSTEMISCHE Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression während die lokale Therapie in 7.2.2 abgebildet ist. Die Reihenfolge der verknüpften Empfehlungen 7.11-7.13 trägt dieser Tatsache Rechnung; letztlich sind alle Optionen zur Therapie eines PSA-Rezidivs mit Patienten diskutieren.<br><br>Die Leitliniengruppe hielt und hält einen Empfehlungsgrad B für Empfehlung 7.11 unter Berücksichtigung der Studienergebnisse (u.a. Wirksamkeit, Verträglichkeit) und der betrachteten Endpunkte für angemessen. Für eine Erweiterung der Empfehlung über die Studienpopulation |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 7.12: Vor Therapieeinleitung sollen die Patienten über Vor- und Nachteile einer Mono- bzw. Kombinationstherapie aufgeklärt werden.<br><br>Empfehlungsgrad A, Level of Evidence: 1+<br><br>7.13: Zuvor soll mit Patienten, die noch keine Strahlentherapie erhalten haben, eine potentiell kurative Strahlentherapie diskutiert werden (siehe Kapitel 7.2.2).<br><br>Empfehlungsgrad A, Level of Evidence: 1+ | 7.12: Patienten mit high-risk biochemischem Rezidiv soll Enzalutamid als Monotherapie oder in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) angeboten werden.<br><br>Empfehlungsgrad A, Level of Evidence: 1+<br><br>7.13: Vor Therapieeinleitung sollen die Patienten über Vor- und Nachteile einer Mono- bzw. Kombinationstherapie aufgeklärt werden.<br><br>Empfehlungsgrad A, Level of Evidence: 1+ | die noch kurativ intendierte Salvage-Strahlentherapie an erster Stelle der Empfehlungen als 7.11.<br><br>Erst im Anschluss soll die die Entscheidung zur Systemtherapie getroffen werden als 7.12 (Freedland, S; Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med.2023;389(16):1453-1465. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37851874/).<br><br>Durch die Platzierung der Systemtherapie als Empfehlung 7.12 kann der Empfehlungsgrad zur Systemtherapie auf Empfehlungsgrad A angepasst werden und an dieser Stelle eine „soll“ Empfehlung erhalten. Da gerade nach Ausschöpfung der potenziell kurativen Therapie im Setting des high-risk biochemischen Rezidivs im nicht metastasierten Stadium die Phase-III-Studie EMBARK höchste Evidenz darstellt, ist eine „soll“ Empfehlung hier angebracht.<br><br>Darüber hinaus ergibt sich in Betrachtung der Empfehlungen zum Einsatz des Abirateron nach Bestrahlung zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen PCa mit Hochrisikofaktoren cN0 und des cN1 M0 (gemäß STAMPEDE) für die Empfehlung 6.59 (Kapitel 6.4.2) und Empfehlung 6.70. (Kapitel 6.5) unter Einbeziehung des Evidenzlevels 1+ (STAMPEDE) eine „soll“ Empfehlung. Auch in Analogie des Evidenzlevels 1+ der EMBARK Studie erscheint eine „soll“ Empfehlung (Empfehlungsgrad A mit Evidenz 1+) gerechtfertigt.<br><br>Gemäß der Empfehlung 7.9 zum abwartenden Verhalten ist das abwartende Verhalten beim PSA-Rezidiv und günstigen prognostischen Kriterien (PSA-Verdopplungszeit von >12 Monaten, Gleason-Score <8 (ISUP <4)) empfohlen. Damit ergibt sich jedoch ein Vakuum, da beispielsweise Patienten mit eine Gleason ≥ 8 nicht automatisch in das high-risk | hinaus gibt es nach Ansicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | biochemischen Rezidivs „nach EMBARK“ fallen, jedoch erwiesenermaßen ein erhöhtes Risiko aufweisen. In einer Analyse der EMBARK Studie wurde die Wirksamkeit des Enzalutamids als Monotherapie oder in Kombination mit einer ADT gemäß der EAU-Risikokriterien des high-risk biochemischen Rezidivs ausgewertet (De Giorgi, U., Freedland, S.J., Rannikko, A. et al. Enzalutamide in patients with high-risk biochemically recurrent prostate cancer according to the European Association of Urology definition: a post hoc analysis of EMBARK. Prostate Cancer Prostatic Dis (2025). https://doi.org/10.1038/s41391-025-00959-8). Hier zeigte sich eine Verbesserung des MFS für Enzalutamid + ADT (HR 0.37, 95% CI 0.25–0.57) bzw. Enzalutamid Monotherapie (HR 0.57, 95% CI 0.39–0.83) versus ADT. Somit waren die Ergebnisse zum MFS und Sicherheitssignale für Enzalutamid ± ADT im Vergleich zu ADT bei EMBARK-Patienten mit EAU high risk Kriterien vs. EMBARK protokolldefinierter high risk Klassifizierung vergleichbar. Damit kann in Schlussfolgerung der Zusatz „nach EMBARK“ entfallen und gibt gleichzeitig den Behandelnden eine adäquate therapeutische Freiheit. | |
| 48 | 7.2.1 / S. 210<br>**Empfehlung 7.13** | Zuvor soll mit Patienten, die noch keine Strahlentherapie erhalten haben, eine potentiell kurative Strahlentherapie diskutiert werden (siehe Kapitel 7.2.2). | Zuvor sollen Patienten, die für eine Salvage-Strahlentherapie geeignet sind, eine potentiell kurative Strahlentherapie erhalten (siehe Kapitel 7.2.2). | Der Zulassung der EMA zu Enzalutamid im EMBARK Setting lautet (Auszug aus der FI): Xtandi ist angezeigt als (…) Monotherapie oder in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (nonmetastatic hormone-sensitive prostate cancer, nmHSPC), die ein biochemisches Rezidiv (biochemical recurrence, BCR) mit hohem Risiko aufweisen und für eine Salvagestrahlentherapie ungeeignet sind. (…)<br><br>Hieraus wird ersichtlich, dass eine Salvagestrahlentherapie durchgeführt werden soll, sofern der Patient hierfür nicht ungeeignet | Laut EMBARK-Studienprotokoll basierte die „Nicht-Eignung“ für eine Salvage-Strahlenbehandlung auf einer Entscheidung des Untersuchers unter „Berücksichtigung geeigneter Leitlinien …“ Klare Kriterien waren nicht definiert.<br><br>Der Stellenwert der Salvage Strahlenbehandlung hat sich durch das PSMA-PET/CT zuletzt im klinischen Alltag verändert und die Evidenz für das Hochrisiko-Rezidiv ist begrenzt. Insgesamt hält die Leitliniengruppe daher an der konsentierten Empfehlung fest, in der die potentiell kurative Salvage-Strahlenbehandlung eine zu diskutierende Option ist. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | ist, wie in der S3-LL auf Seite 212 hierzu auch zusammengefasst wird. | |
| Kapitel 7.2.2 Salvage-Strahlentherapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie | | | | | |
| 49 | 7.2.2 / S. 214<br>**Empfehlung 7.18** | b) Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden. | b) Weitere Formulierung, die eine LAW-Bestrahlung bei Risikofaktoren (wenige entnommene LK, rascher PSA-Anstieg, hoher Gleason-Score, hohes Sicherheitsbedürfnis des Patienten u.a.) offen lässt | Bei PSA-Rezidiv und initial N0 eine LAW-RT generell nicht zu empfehlen („soll nicht erfolgen“) ist angesichts der SPPORT Studie (Pollack, et al. The Lancet, Volume 399, Issue 10338, 1886 – 1901) sehr eng formuliert. Zwar zeigte sich hier keine Überlebensvorteil durch eine RT der LAW, aber ein verbessertes Progressions-freies Überleben (nach 8 Jahren 81,3% für Logen-RT plus ADT vs. 87,4% für zusätzlich RT der LAW). In die Beratung über einen Einschluss der LAW sollten der initiale PSA-Wert, Anstiegsgeschwindigkeit, Gleason, R-Status, PET ja/nein, Sicherheitsbedürfnis des Patienten, Allgemeinzustand und Nebenerkrankungen etc. einfließen und die Studienergebnisse der SPPORT-Studie berücksichtigt werden. Daher würden wir die Formulierung weiter fassen, z.B. in „nicht regelhaft, sondern nach Diskussion möglicher Vor- und Nachteile und Aufklärung bei Risikofaktoren und unter Berücksichtigung des Patientenwunsches“ weiter formulieren. | Die hier zitierte Studie ist nach der Aktualisierung dieses Abschnitts der Leitlinie (s. Empfehlung, geprüft 2021) erschienen. Insofern kann diese Studie und sich daraus evtl. ergebende Änderungen zum aktuellen Zeitpunkt nicht berücksichtigt werden. Eine evtl. Anpassung bleibt einer späteren Leitlinienaktualisierung vorbehalten. |
| Kapitel 7.3 Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC) | | | | | |
| 50 | 7.3 / S. 222<br>**Empfehlung 7.25** | Eine Androgendeprivation kann durch chirurgische Kastration, durch subkutan oder intramuskulär zu verabreichende Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-A-gonisten oder durch subkutan oder | Eine Androgendeprivation kann durch chirurgische Kastration, durch subkutan oder intramuskulär zu verabreichende Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-A-gonisten oder durch subkutan oder | Die STAMPEDE Studie stellte keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Östrogen-Pflastern gegenüber GnRH-Agonisten fest. Dies ist das Ergebnis einer Phase III Studie.<br>LBA69 Prostate cancer efficacy results from a randomised phase III evaluation of transdermal oestradiol (tE2) versus luteinising hormone releasing hormone agonists (LHRHa) for androgen suppression in non-metastatic (M0) prostate cancer | Es gibt zahlreiche zugelassene Therapiealternativen, so dass die Empfehlung einer „off-label“ Anwendung nicht angemessen erscheint. Unabhängig davon wird die Androgendeprivation in Kombination mit Abirateron oder einem ARPI empfohlen. Für diese Kombinationstherapien sind keine vergleichbaren Daten mit Östrogenpflastern verfügbar, die eine entsprechende Empfehlung rechtfertigen würden. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | oral zu verabreichende GnRH-Antagonisten durchgeführt werden. | oral zu verabreichende GnRH-Antagonisten durchgeführt werden.<br><br>Wünscht der Patient Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Knochenschwund und metabolischen Veränderungen zu vermeiden, können bei gleicher Wirksamkeit auch Östrogenpflaster angewendet werden. Dies ist eine off-label Anwendung. | Langley, R.E. et al. Annals of Oncology, Volume 35, S1258<br><br>https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2312<br><br>A Repurposing Programme Evaluating Transdermal Oestradiol Patches for the Treatment of Prostate Cancer Within the PATCH and STAMPEDE Trials: Current Results and Adapting Trial Design Gilbert, D.C. et al. Clinical Oncology, Volume 36, Issue 1, e11 – e19<br><br>https://doi.org/10.1016/j.clon.2023.10.054 | |
| 51 | 7.3 / S. S. 224<br><br>**Empfehlung 7.30**<br><br>und im Hintergrundtext zu 7.30 | b) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) sollte zusätzlich zur Androgen-deprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid angeboten werden. (Empfehlungsgrad: B) | b) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) kann zusätzlich zur Androgen-deprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid angeboten werden. (Empfehlungsgrad: B) | Die Herleitung der „sollte“ Empfehlung für Darolutamid ist nicht stringent zu den Empfehlungen für 1) Abirateron + ADT sowie 2) der Dreierkombination aus ADT, Docetaxel und Abirateron und sollte daher in eine „kann“ Empfehlung geändert werden.<br><br>Diese Beispiele, bei denen sich Abweichungen zur Empfehlungsgrundlage von Darolutamid zeigen, werden im Folgenden erläutert:<br><br>1) Keine Änderung der Empfehlung im Anwendungsgebiet am Beispiel Abirateron + ADT:<br><br>Auf S. 230 in den Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.30 a-e und Empfehlung 7.31 a-f wird angesichts der zahlreichen Therapiealternativen keine Notwendigkeit gesehen, eine erweiterte Empfehlung für Abirateron + ADT unabhängig vom hohen Risiko auszusprechen. Die Entscheidung gegen die Anpassung der Empfehlung basiert auf den Daten der STAMPEDE-Studie.<br><br>Obwohl die Daten nahelegen, dass Abirateron und ADT über die Patientengruppe mit high-risk-Kriterien hinaus wirksam ist und einen | Die „sollte“ Empfehlung für Darolutamid steht unter dem Vorbehalt einer Zulassung im Indikationsgebiet. Die entsprechenden Empfehlungstexte (7.30b und 7.31c) wurden um einen entsprechenden Hinweis ergänzt. Die Empfehlungsstärke (Empfehlungsgrad B; „sollte“) wurde unter Berücksichtigung der Studienergebnisse (u.a. Wirksamkeit, Verträglichkeit) und der betrachteten Endpunkte von den Fachexperten konsentiert.<br><br>Für Abirateron gibt es für die unter 1 und 2 genannten klinischen Situationen keine Zulassung, aber zugelassene Alternativen. Darüber hinaus weist die PEACE-1 Studie methodische Probleme auf, u.a. einen mehrfachen Wechsel des „Standard of care“ während der Rekrutierungszeit. Insgesamt kann Abirateron daher nur als Alternative angesehen werden; dem trägt die „kann“ Empfehlung angemessen Rechnung. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Überlebensvorteil gezeigt haben, kommt die LL in der aktuellen Fassung aufgrund der zahlreichen Therapiealternativen zu keiner erweiterten Empfehlung.<br><br>2) Abweichender Empfehlungsgrad am Beispiel Abirateron + Docetaxel + ADT:<br><br>Auf S. 246 in den Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.30 e und Empfehlung 7.31 f (ADT + Abirateron + Prednison/Prednisolon + Docetaxel) ist aufgeführt, dass die die Dreierkombination aus ADT, Docetaxel und Abirateron (PEACE-1 Studie) das rPFS und auch das OS signifikant verbessert. Hieraus leitet die LL aufgrund der fehlenden Zulassung in Europa und der zugelassenen Therapiealternative mit der Dreifach-Kombination aus Darolutamid, Docetaxel und ADT eine „kann"-Option für die Dreierkombination aus Abirateron, Docetaxel und ADT ab.<br><br>Trotz Überlebensvorteils kommt die LL in der aktuellen Fassung bei zugelassener Therapiealternative zu einer Kann-Empfehlung.<br><br>Für Darolutamid + ADT ist aktuell kein OS-Vorteil nachgewiesen und derzeit keine Zulassung vorhanden. Vor diesem Hintergrund und den vorhandenen Therapiealternativen mit einem nachgewiesenen OS-Vorteil ist zum jetzigen Zeitpunkt maximal eine KANN-Empfehlung für Darolutamid und ADT möglich. | |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| 52 | 7.3 / S. 224<br>**Empfehlung 7.30 a-e** | Evidenzlevel: 1+: Empfehlung a, c & d; 1-: Empfehlung b; 2+: Empfehlung e | Harmonisierung der Inkonsistenzen von Evidenzleveln | Inkonsistenzen treten auf in Bezug auf die Evidenzlevel der den Empfehlungen 7.30 a-e) zu Grunde liegenden Primär-Publikationen [917], [918], [919], [914], [915], [920], [921], [922], [923], [924] zwischen den Versionen 6.1/2, 7.0 und 8.0 der Leitlinie, sowie zwischen Evidenztabellen und Empfehlungstexten. So wird Smith et al. 2022 [920], die Primärpublikation zur ARASENS-Studie, welche Empfehlung 7.30 d) betrifft, im Dokument Leitlinienreport, welcher auf Seite 205 die Evidenz beschreibt, mit 1++ bewertet. Die Bewertung von Saad et al. 2024 [924], die Primärpublikation zur ARANOTE-Studie, welche Empfehlung 7.30 b) betrifft, erscheint ebenfalls inkonsistent mit den Bewertungen der Primärpublikationen Chi et al. [918] und Armstrong et al. [919] die Empfehlung 7.30 a) betreffend, welche im Dokument Evidenztabellen zur Leitlinien Version 6.1/2 beschrieben wurden (siehe auch Leitlinienreport, Abschnitt 5.3, Tabelle 5, Schema der Evidenzgraduierung). | Die Inkonsistenzen wurden geprüft und harmonisiert. Insgesamt stufen wir die zu ARASENS publizierte Evidenz aus den publizierten Daten mit einem Evidenzlevel 1+, vergleichbar mit den Zulassungsstudien zu den unter a und c genannten Substanzen.<br>Bei der Empfehlung zu b wurde u.a. berücksichtigt, dass bisher nur Daten zum progressionsfreien Überleben vorliegen, zu e Vgl. Kommentar zu Nr. 51. |
| Kapitel 7.4.2.3 Therapie des mCRPC ohne Nachweis eines HRR-Defektes | | | | | |
| 53 | 7.4.2.3 / S. 262<br>**Empfehlung 7.48** | Patienten ohne Nachweis einer BRCA1/2-Mutation oder eines anderen Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, soll die Therapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge): | Patienten ohne Nachweis einer BRCA1/2-Mutation oder eines anderen Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, soll die Therapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge): | In der TALAPRO-2 Studie erreichten bezüglich des HRR-Mutationsstatus nicht-selektionierte Patienten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten OS Vorteil für die Gesamtpopulation.<br>Das Hazard Ratio (HR) für OS mit TALA + ENZA vs PBO + ENZA betrug 0.796 (95% CI, 0.661–0.958; 2-sided P=0.0155); das mediane OS (95% CI) lag bei 45.8 Monaten (39.4–50.8) vs 37.0 Monate (34.1–40.4 Monate).<br>In explorativen Analysen bei Patienten für die Ergebnisse sowohl aus der Testung von Tumorgewebe als auch aus der Testung von cirkulierender Tumor DNA (ctDNA) vorlagen, favorisierten die OS-Ergebnisse TALA + ENZA vs PBO + ENZA in Patienten ohne HRR-Alteration | Dieser Teil der Leitlinie wurde nur punktuell aufgrund aktueller Studiendaten ergänzt. Zum Zeitpunkt der Leitlinienkonferenz lagen die hier zitierten Daten nicht vor und konnten dem entsprechend nicht berücksichtigt werden. Insofern muss eine Evidenzbewertung der aktualisierten TALAPRO-2 Daten, als Voraussetzung für eine Prüfung bzw. ggf. Anpassung des Empfehlungsgrade mit einer späteren Leitlinienaktualisierung erfolgen. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon)<br>Docetaxel<br>Enzalutamid | Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon)<br>Docetaxel<br>Enzalutamid<br>Enzalutamid + Talazoparib (falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist) | (n=314; HR, 0.782; 95% CI, 0.582–1.050; P=0.101). Diese Subgruppenanalyse war nicht gepowert auf den Nachweis einer statistischen Signifikanz.<br>Der statistisch signifikante Überlebensvorteil in der nicht-selektionierten Patientengruppe, gestützt durch die Subgruppenanalyse bei Patienten ohne HRR-Mutation (nachgewiesen durch zwei negative Testergebnisse anhand Tumorgewebe und ctDNA) unterstützt, dass diese Therapieoption (TALA+ENZA) entsprechend der zugelassenen Indikation allen Patienten mit mCRPC – unabhängig vom Vorliegen einer HRR-Mutation – als eine weitere Therapieoption angeboten werden sollte (die bisherige „alternative kann-Option“ in 4.5.0 würde dann entfallen).<br>TALA+ENZA ist die einzige von drei PARP-Inhibitor + ARPI oder Abirateron-Kombinationen, die einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil in einem nicht-selektionierten Patientenkollektiv nachweisen konnte. Somit sollte in der Leitlinie sowohl eine Differenzierung innerhalb dieser Kombinationsgruppe dargestellt werden,als auch der OS-Vorteil allen Patientensubgruppen durch diese Kombination als Therapieoption zur Verfügung stehen. Die bisherigen Therapieoptionen blieben unverändert erhalten.<br>Die Leitlinie empfiehlt in Kapitel 7.3.7 neben der Vortherapie und dem Mutationsstatus weitere Kriterien bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen wie z.B. Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität des Patienten sowie das Nebenwirkungsprofil. Insofern wird der behandelnde Arzt die Therapieoption TALA+ENZA nur Patienten anbieten, bei denen er eine Therapieintensivierung unter Berücksichtigung des bekannten Nebenwirkungsprofils als gerechtfertigt erachtet. | |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Diese Therapieoption mit statistisch signifikantem OS Vorteil in der nicht-selektionierten Gesamtpopulation, für diese Patientengruppe ohne HRR-Mutation in der Leitlinie als „alternative kann Option" darzustellen, würde das Potential bezüglich einer Verlängerung des OS nicht abbilden, das sich seit den vor 2 Jahren publizierten interims-OS Ergebnissen durch die aktuell auf dem ASCO GU 2025 Kongress vorgestellten finalen OS-Ergebnisse gezeigt hat.<br><br>Auf dem ASCO GU 2025 wurden die finalen Overall Survival Daten (OS) der Kohorte mit nicht-selektierten Patienten (Kohorte 1) vorgestellt.<br><br>*Agarwal et al. Final overall survival (OS) with talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) as first-line treatment in unselected patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the phase 3 TALAPRO-2 trial.*<br><br>*J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 5; abstr LBA18). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.LBA18*<br><br>*slides presented at ASCO Genitourinary Cancers Symposium, 2025.* | |
| Kapitel 7.4.2.4 Therapie des mCRPC in Abhängigkeit von Vortherapien | | | | | |
| 54 | 7.4.2.4 / S. 265<br>**Empfehlung 7.51** | Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Therapie mit Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid), die keine Chemotherapie | Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung (*mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf*) nach Therapie mit Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor | Die aktuelle Formulierung entspricht nicht der Studienpopulation der PSMAfore.<br><br>Studienpopulation PSMAfore Protokoll (CAAA617B12302):<br><br>In this study, the participant population will consist of male participants ≥ 18 years of age, with mCRPC cancer who were previously treated with another ARDT as last treatment and have not been exposed to a taxane-containing regimen in the CRPC or HSPC settings and *who are considered appropriate for delaying taxane-based chemotherapy*. | Zum aktuellen Zeitpunkt liegt keine entsprechende Zulassung gemäß der PSMAfore-Studie vor. Die Leitliniengruppe hält daher an der konsentierten Empfehlung fest.<br><br>Sofern eine europäische Zulassung erfolgt, so ist die Indikation gemäß Zulassungstext zu prüfen. Eine Änderung kann aber frühestens mit einer späteren Version dieser Leitlinie erfolgen. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | bekommen können, kann Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan angeboten werden. | (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid), ~~die keine Chemotherapie bekommen können~~ bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, kann Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan angeboten werden. | FDA Label: FDA approved Pluvicto® (lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan) for adult patients with prostate-specific membrane antigen (PSMA)-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with androgen receptor pathway inhibitor (ARPI) therapy and are considered appropriate to delay taxane-based chemotherapy.<br><br>Des Weiteren ist aufgrund des ARPI Kontrollarm wahrscheinlich, dass eine Einschränkung auf mild oder asymptomatische Patienten erfolgt- analog zu Abirateron und Enzalutamid | |
| 55 | 7.4.2.4 / S. 270<br>**Empfehlung 7.53** | Statt eines Wechsels des Therapieprinzips (siehe Empfehlungen 8.44-8.48) kann Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, progredienter Erkrankung, gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:<br><br>• Nach Vortherapie mit ARPI (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid): Abirateron (in | Nach Ausschöpfen und Wechsel der verschiedenen Therapieprinzipien (siehe Empfehlungen 8.44-8.48) kann Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, progredienter Erkrankung, gutem Allgemeinzustand ~~nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid)~~ eine der vorhergegangenen Therapien mit adäquatem Ansprechen erneut angeboten werden. | Der Vorrang zugelassener Arzneimittel und Wechsel des Therapieprinzips geht in der ursprünglichen Formulierung verloren. | Dieser Abschnitt der Leitlinie war nicht Gegenstand der Aktualisierung zu Version 8. Bereits bei der Aktualisierung zu Version 7 hat sich die Leitliniengruppe entschieden, die Formulierung in der bestehenden Form zu belassen. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Kombination mit Prednison/Prednisolon)<br>• Nach Vortherapie mit Abirateron: Enzalutamid<br>• Nach Vortherapie mit Abirateron, ARPI oder Docetaxel und längerem Therapieintervall: Retherapie mit Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon), Enzalutamid oder Docetaxel. | | | |
| Kapitel 7.4.3 Therapie des neuroendokrinen Prostatakarzinoms (NEPC) | | | | | |
| 56 | **Anmerkung der Redaktion: Zusammenfassung von nahezu identischen Kommentaren** | | | | |
| | 7.4.3 / S.274<br>**Empfehlung 7.58** | Bei Patienten mit mindestens einem der folgenden Kriterien sollte eine histologische Abklärung für ein neuroendokrines Prostatakarzinom angeboten werden:<br>• Neu aufgetretenen Lebermetastasen<br>• Multiple oder neu aufgetretenen lytische Knochenmetastasen mit und ohne Weichteilkomponente | Bei Patienten mit mindestens einem der folgenden Kriterien sollte eine histologische Abklärung für ein neuroendokrines Prostatakarzinom angeboten werden:<br>• Neu aufgetretenen Lebermetastasen<br>• Multiple oder neu aufgetretenen lytische Knochenmetastasen mit und ohne Weichteilkomponente | Eine PSMA-gerichtete Therapie ist nur bei Tumorläsionen wirksam, die eine ausreichende Expression des Zielrezeptors auf der Oberfläche tragen. Nach gültiger EANM/SNMMI Leitlinie soll das Muster der PSMA-Expression im Tumor mittels molekularer Bildgebung (bevorzugt: 68 Ga/18F-PSMA PET; alternativ: 99mTc-PSMA SPECT/Szintigraphie) zusammen mit einer konventionellen Vergleichsuntersuchung (z. B. CT, MRI oder Knochenscan) untersucht werden, um einen relevanten Anteil an PSMA-negativen Lymphknoten oder viszeralen Metastasen oder aktiven/lytischen Knochenläsionen auszuschließen (Kratochwil C et al. 2023).<br>Wie gezeigt werden konnte, eignet sich die 99mTc-PSMA Bildgebung für die Beurteilung der Eignung eines fortgeschrittenen mCRPC Patienten für eine 177Lu-PSMA-Therapie (Cook et al. 2023, Derlin et al. 2025). Derlin und Kollegen | Dieser Abschnitt der Leitlinie war nicht Gegenstand der Aktualisierung zu Version 8. Eine Anpassung der Empfehlung 7.58 setzt eine Evidenzbewertung voraus, die ggf. bei einer späteren Aktualisierung erfolgen kann.<br>Ansonsten sind die hier vorgeschlagenen Änderungen bereits an anderer Stelle beantwortet worden. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | • Niedriger PSA-Wert bei Erstvorstellung oder bei Progression im Vergleich zur Tumorlast<br>• Verlust oder Fehlen der PSMA-Expression zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder FDG-positive, PSMA-negative Läsionen in der PSMA-PET/CT.<br>• Erhöhung von NSE oder Chromogranin A im Serum | • Niedriger PSA-Wert bei Erstvorstellung oder bei Progression im Vergleich zur Tumorlast<br>• Verlust oder Fehlen der PSMA-Expression zum Zeitpunkt der Krankheitspro-gression oder FDG-positive, PSMA-negative Läsionen in der PSMA-Bildgebung.<br>• Erhöhung von NSE oder Chromogranin A im Serum | untersuchten den Tracer 99mTc-Trofolastat (99mTc-MIP-1404). Ziel war es, die diagnostische Genauigkeit und den prädiktiven Wert von 99mTc-Trofolastat SPECT bei Patienten zu bestimmen, die sich einem Baseline-Staging unterziehen und bei denen die Eignung für eine PSMA-gerichtete Radioligandentherapie (RLT) bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) geprüft wird (n=35). Die Autoren analysierten die Daten von 46 Patienten, die sich einer planaren 99mTc-Trofolasta Szintigraphie und einem SPECT/CT unterzogen, um das Staging und die Eignung für eine 177Lu-PSMA-RLT zu beurteilen. Die Autoren bewerteten die Bildqualität der 99mTc-Trofolastat Scans in 98 % der Fälle als ausgezeichnet. Die Bildgebungsergebnisse stimmten bei 206/210 Lokalisierungen überein und zeigten eine nahezu perfekte Übereinstimmung mit 177Lu-PSMA-Scans (Kappa, 0,957 [95% CI, 0,916 bis 0,999]). Eine Aufnahmeintensität, die höher war als die der Leber, identifizierte Responder (P=0,0115) und war mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben assoziiert (Median, 146 vs. 96 Tage; Hazard Ratio für Progression, 0,3838 [95% CI, 0,1721 bis 0,8556]; P=0,0192). In der multivariablen Analyse erwies sich die 99mTc-Trofolastat-Aufnahme, die höher war als die der Leber, als unabhängiger Prädiktor für das Ansprechen auf die Behandlung (OR 12,37 [95% CI, 1,613 bis 203,3]; P=0,0319). Aus diesen Ergebnissen schlossen die Autoren, dass die 99mTc-Trofolastat-Bildgebung für die Beurteilung der Eignung für eine RLT bei fortgeschrittenen mCRPC-Patienten geeignet ist. Insbesondere die prätherapeutische Aufnahmeintensität ist prädiktiv für das Ansprechen auf die 177Lu-PSMA-RLT.<br><br>99mTc-Trofolastat ist im Vereinigtem Königreich (Produktname RoTecPSMA) u.a. in dieser Indikation zugelassen. RoTecPSMA UK SmPC | |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | *Zugelassene Indikation:*<br><br>*RoTecPSMA, after radiolabelling with sodium pertechnetate (99mTc) solution, is indicated for the detection of prostate specific membrane antigen (PSMA)-positive lesions with single photon emission computed tomography (SPECT) in adults with prostate cancer (PCa) in the following clinical settings:*<br><br>*· Primary staging of patients with high-risk PCa prior to primary curative therapy,*<br><br>*· Suspected PCa recurrence in patients with increasing levels of serum prostate-specific antigen (PSA) after primary curative therapy,*<br><br>*· Selection of patients with metastatic PCa for whom PSMA-targeted therapy is indicated.*<br><br>Zum Zeitpunkt der Konsultation von Version 8.0 der Leitlinie ist 99mTc-Trofolastst noch nicht in Deutschland zugelassen aber die Zulassung ist beantragt.<br><br>Laut der Fachinformation (SmPC) für Pluvicto sollen Patienten anhand einer PSMA-Bildgebung für die Behandlung ausgewählt werden. Die Fachinformation schreibt keine spezifische Bildgebungsmodalität vor (PET oder SPECT).<br><br>Referenzen:<br><br>*Kratochwil C et al. (2023). Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (177Lu-PSMA-RLT). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 50(9):2830-2845.*<br><br>*Cook G et al. (2023). Eligibility for 177Lu-PSMA therapy depends on the choice of companion diagnostic tracer: a comparison of 68Ga-PSMA-11 and 99mTc-MIP-1404 in metastatic castrate resistant prostate cancer: 68Ga-PSMA-11 &* | |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | *99mTc-MIP-1404 comparison. J Nucl Med. 64(2):227-231.*<br><br>*Derlin T et al. (2025). 99mTc-MIP-1404 SPECT/CT Companion Diagnostic for 177Lu-PSMA Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med. 66(3):366-372.* | |
| Kapitel 7.5.2 Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie | | | | | |
| 57 | 7.5.2/ S. 282<br>**Empfehlung 7.61** | Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom („low volume“ nach CHAARTED-Kriterien mit konventionellem Staging) kann zusätzlich zur systemischen Therapie (Androgendeprivation - ADT/ARPI- simultan, Docetaxel sequentiell) eine perkutane Strahlentherapie der Prostata angeboten werden. | 7.61 verbleibt<br><br>Zusätzlich: (z.B. 7.6x<br><br>Patienten mit einem neu diagnostizierten, metastasierten Prostatakarzinom („high volume“ nach CHAARTED-Kriterien mit konventionellem Staging) und hohem lokalen Progressionsrisiko kann zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata angeboten werden. | Bossi et al Lancet 2024;2065-76<br><br>Die Daten dieser Studie sind nicht ausreichend berücksichtigt. Die Aussage zum oligometastasierten Prostatakarzinom („low volume“ nach CHAARTED-Kriterien mit konventionellem Staging) wurde berücksichtigt.<br><br>Statistisch besteht aber kein Unterschied zu den Ergebnissen beim metastasierten Prostatakarzinom („high volume“ nach CHAARTED-Kriterien mit konventionellem Staging).<br><br>Das Vorgehen ist also zutiefst unlogisch und muss neu abgestimmt werden. | Die Empfehlung wurde wie vorgeschlagen neu abgestimmt und konsentiert (Empfehlung 7.62). Der Hintergrundtext wurde entsprechend angepasst. |
| 58 | 7.5.2/ S. 282<br>**Empfehlung 7.61** | Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom („low volume“ nach CHAARTED-Kriterien mit konventionellem Staging) kann zusätzlich zur systemischen Therapie (Androgendeprivation - ADT/ARPI- simultan, Docetaxel sequentiell) | Auch Aufnahme High Volume in 7.61 Empfehlung ggf. zusätzliche Empfehlung | Unseres Erachtens sollten die Ergebnisse der PEACE 1 Studie mehr Berücksichtigung finden Bossi et al Lancet 2024, die ja doch recht hochranging publiziert wurde<br><br>“Radiotherapy reduces the occurrence of serious genitourinary events, regardless of metastatic burden and without increasing the overall toxicity, and could become a component of standard of care in patients with both high-volume and low-volume de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer.” | Die Empfehlung wurde wie vorgeschlagen neu abgestimmt und konsentiert (Empfehlung 7.62). Der Hintergrundtext wurde entsprechend angepasst. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | eine perkutane Strahlentherapie der Prostata angeboten werden. | | Insbesondere auch aus supportivmedizinischer Sicht ist natürlich das geringere Auftreten von „Genitournary events“ sehr wichtig und deswegen sollte die Studie entsprechend auch so reflektiert werden und Aufnahme finden mit einer zusätzlichen Empfehlung für high volume.<br><br>An der statistischen Qualität gibt es sicher keinen Zweifel und Co Primary endpoint sind ja nicht unüblich. Auch der Letztautor Herr K. Fizazi ist auf dem Gebiet ein Key Opinion Leader vom Gustave Roussy. | |
| 59 | **Anmerkung der Redaktion: Zusammenfassung von nahezu identischen Kommentaren** | | | | |
| | 7.5.2/ S. 282<br>**Empfehlung 7.61** | Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom („low volume“ nach CHAARTED-Kriterien mit konventionellem Staging) kann zusätzlich zur systemischen Therapie (Androgendeprivation - ADT/ARPI- simultan, Docetaxel sequentiell) eine perkutane Strahlentherapie der Prostata angeboten werden. | Eine zusätzliche Empfehlung 7.61a:<br><br>Patienten mit einem neu diagnostizierten, metastasierten Prostatakarzinom („high volume“ nach CHAARTED-Kriterien mit konventionellem Staging) und hohem lokalen Progressionsrisiko (T3/T4 Tumoren und Gleason 8 bis 10 sowie großvolumige Tumoren) kann zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata angeboten werden. | Wir äußern Bedenken über das Fehlen einer Empfehlung zur High Volume Metastasierung und einer Bestrahlung der Prostata und fordern die S3-Leitlinien-Gruppe auf, eine solche Empfehlung einzufügen und nochmals zur Abstimmung zu stellen.<br><br>Neben der in der Regel prognosedeterminierenden Fernmetastasierung sind auch lokale Komplikationen durch den Primärtumor ein alltagsrelevantes Problem von Patienten mit mHSPC. Die Strahlentherapie ist hier – unabhängig von der Metastasenlast (also bei low- und high volume Erkrankung) - eine sinnvolle Intervention. In der prospektiv randomisierten PEACE-1 Studie [1070] war die Vermeidung ernsthafter urogenitaler Komplikationen (z.B. Obstruktion, Blutung, Schmerz, Erfordernis eines Doppel-J-Katheters, TUR-P etc.) ein präspezifizierter sekundärer Endpunkt. Die zusätzliche Bestrahlung der Prostata führte bei Patienten mit low-volume Erkrankung zu einer signifikanten Reduktion schwerer urogenitaler Komplikationen durch lokale Tumorprogression um 58% (26% versus 11,1%), bei dem Gesamtkollektiv von high- und low volume-metastasierten Patienten betrug die | Die Empfehlung wurde wie vorgeschlagen neu abgestimmt und konsentiert (Empfehlung 7.62). Der Hintergrundtext wurde entsprechend angepasst. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Reduktion 46% (22,3% versus 12,2%) (p<0,0002 bzw. p<0,0001). Dieser Effekt war bei high-volume metastasierten Patienten vergleichbar. Analog zeigte auch die sekundäre Auswertung von 1705 Patienten der STAMPEDE-Studie (Vergleich der Arme A und H) durch die zusätzliche Radiotherapie der Prostata (bei in der Regel hypofraktionierter Bestrahlung) eine signifikante Reduktion der Rate ernster urogenitaler Komplikationen um 43% (p=0,017, HR 0,57) bei low volume und high volume metastasierten Patienten [1193]. In beiden Studien zeigte sich durch die zusätzliche Bestrahlung der Prostata keine signifikant erhöhte Toxizität schwerer (>=Grad 3) Nebenwirkungen [1073]. Der Effekt der signifikanten Senkung des Risikos schwerer tumorbedingter Komplikationen betraf in der PEACE-1 Studie in vergleichbarem Ausmaß sowohl die Patienten mit „low volume“, als auch die Patienten mit „high volume“ Metastasen nach CHAARTED-Kriterien.<br><br>In der Gesamtbewertung dieser randomisierten Studien unter Berücksichtigung eines möglichen Überlebensvorteils sowie der signifikanten Senkung des Risikos schwerer tumorbedingter Komplikationen entspricht die Evidenz einer „kann“-Empfehlung für eine lokale RT der Prostata bei oligometastasiertem Prostatakarzinom („low volume“ nach CHAARTED-Kriterien mit konventionellem Staging).<br><br>Es geht in der Empfehlung darum, jene Patienten zu selektieren, die ein hohes lokoregionäres Progressionsrisiko aufweisen (z.B. T3/T4 Tumoren und Gleason 8 bis 10 sowie großvolumige Tumoren) und denen eine Radiatio der Prostata angeboten werden kann. | |
| 60 | 7.5.2/ S. 282<br>**Empfehlung 7.62** | Die externe Strahlentherapie (EBRT) sollte hypofraktioniert | Keine expressis verbis Nennung einer | Die Berechnung der Äquivalenzdosis in 2 Gy Standardfraktionierung ist abhängig von dem zur Berechnung verwendeten alpha/beta-Wert. Je | Die Obergrenze wurde redaktionell entsprechend der PEACE-1 Studie auf 74 Gy angepasst. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | verabreicht werden, die Strahlendosis sollte eine Äquivalenzdosis von 72 Gy in 2 Gy-Standardfraktionierung nicht überschreiten. | Äquivalenzdosis als Obergrenze | nach zu Grunde gelegtem Wert unterscheidet sich die Äquivalenzdosis erheblich. Daher sehen wir eine explizite Nennung einer Obergrenze kritisch, zumal die PEACE-1 Studie 74 Gy in 2 Gy ED applizierte (Bossi et al., The Lancet, Volume 404, Issue 10467, 2065 – 2076). | |
| Kapitel 7.7 Bildgebung für das Therapiemonitoring beim mHSPC und mCRPC | | | | | |
| 61 | 7.7 / S. 293 f.<br>**Empfehlungen 7.74 bis 7.77** | | Als Alternative für ein PSMA-PET/CT – insbesondere wenn nicht zeitnah verfügbar – kann ein SPECT-Radiopharmakon (Tc-99m-MIP-1404 = Tc-99m-Trofolastat) zum Einsatz kommen. | Tc-99m-MIP-1404 = Tc-99m-Trofolastat hat in GB die Zulassung für die Indikationen Primäres Staging, Biochemisches Rezidiv und PSMA-basierte Radioligandentherapie. Die Zulassung in D ist beantragt.<br>SPC: RoTecPSMA nach Markierung mit Natriumpertechnetat ist indiziert zum Nachweis von prostataspezifischen Membranantigen (PSMA)-positiven Läsionen unter Nutzung der SPECT-Technik bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PCa) in den folgenden klinischen Situationen:<br>- Primäres Staging von Patienten mit Hochrisiko-PCa vor einer primären kurativen Therapie,<br>- Verdacht auf ein PCa-Rezidiv bei Patienten mit steigenden Serumspiegeln des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) nach primärer kurativer Therapie,<br>- Auswahl von Patienten mit metastasiertem PCa, für die eine PSMA-gerichtete Therapie<br>Indikation Staging: Rathke et al. J Nucl Med 2018, Kabunda et al. Clin Nucl Med 2021 und Zhang et al. Sci Rep 2022<br>Indikation PSA-Rezidiv: Reinfelder et al. Clin Nucl Med 2017, Schmidkonz Ann Nucl Med 2019<br>Indikation Selektion PSMA-Radioligandentherapie: Derlin et al. J Nucl Med 2025<br>(Literatur als pdf-Dateien im Anhang) | Eine Änderung der Empfehlung setzt eine Evidenzrecherche und -bewertung für die 99mTc-PSMA-SPECT/CT voraus. Diese kann ggf. bei einer Aktualisierung der Version 8 (z.B. bei einer Zulassung in Deutschland) bzw. einer späteren Leitlinienversion erfolgen. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| 62 | 7.7 / S. 294<br>**Empfehlung 7.77** | Alternativ zur konventionellen Bildgebung kann eine PSMA-PET/CT durchgeführt werden. | Alternativ zur konventionellen Bildgebung kann eine PSMA-Hybridbildgebung mittels PET/CT oder SPECT/CT durchgeführt werden. | Die Bildgebung beim Therapiemonitoring des mHSPC und mCRPC hat als Ziel den Krankheitsverlauf unter Therapie zu beurteilen. In den genannten Krankheitsstadien ist die Metastasierung bekannt. Die PERCIST-Kriterien legen den Schwellenwert von ± 30 % in der Tumor lesional activity (TLA) fest. Es kommt daher nicht darauf an kleinste Veränderungen zu detektieren. Daher ist die technisch bedingte geringere Auflösung der SPECT/CT gegenüber der PET/CT in dieser Indikation nicht von Nachteil. Die Technetium-basierte PSMA-SPECT/CT hat den Vorteil, dass sie breiter verfügbar ist, da die Verfügbarkeit von Scannern in Deutschland größer und die Verfügbarkeit des Radiopharmazeutikum aufgrund der Vor-Ort Herstellung und längerer Halbwertszeit besser ist. Die PSMA-SPECT/CT ist daher der PSMA-PET/CT in der genannten Indikation hinsichtlich der klinischen Wertigkeit gleichwertig. Die Ergänzung der Leitlinie in diesem Punkt verbessert die wohnortnahe Versorgung der in diesem Krankheitsstadium oft symptomatischen Patienten. | Eine Änderung der Empfehlung setzt eine Evidenzrecherche und -bewertung für die 99mTc-PSMA-SPECT/CT voraus. Diese kann ggf. bei einer späteren Leitlinienversion erfolgen. |
| 63 | **Anmerkung der Redaktion: Zusammenfassung von nahezu identischen Kommentaren** | | | | |
| | 7.7 / S. 294<br>**Empfehlung 7.77** | Alternativ zur konventionellen Bildgebung kann eine PSMA-PET/CT durchgeführt werden. | Alternativ zur konventionellen Bildgebung kann eine PSMA-PET/CT oder $^{99m}$Tc-PSMA-SPECT/CT durchgeführt werden. | Die Knochenszintigraphie weist eine begrenzte Spezifität auf, da sie keine zuverlässige Differenzierung zwischen ossären Metastasen und anderen knöchernen Veränderungen wie benignen Tumoren, Traumata, degenerativen Prozessen oder Infektionen ermöglicht. Im Gegensatz dazu bietet die PSMA-Bildgebung einen entscheidenden diagnostischen Vorteil, da sie sowohl ossäre als auch viszerale Metastasen erfassen kann.<br>Neben der PSMA-PET zeigt auch die 99mTc-PSMA-SPECT eine deutlich höhere diagnostische Genauigkeit im Vergleich zur klassischen | Die hier gemachten Ausführungen beziehen sich auf den Vergleich zwischen 99mTc-PSMA-SPECT/CT und Knochenszintigraphie. Empfehlung 7.77 bezieht sich auf die „konventionelle Bildgebung“ bestehend aus Computertomographie (Abdomen/Thorax/Becken) und Knochenszintigraphie.<br>Unabhängig davon setzt eine Änderung der Empfehlung eine Evidenzrecherche und - bewertung für die 99mTc-PSMA-SPECT/CT voraus. Diese kann ggf. bei einer späteren Leitlinienversion erfolgen. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Knochenszintigraphie. Mehrere Autoren sind sich einig, dass 99mTc-PSMA-SPECT nicht nur die Anzahl der unklaren Befunde reduziert, sondern auch zusätzliche Informationen zu viszeralen Erkrankungen liefert, was es zu einem umfassenderen Instrument für das Staging und Re-Staging von Prostatakrebs-Patienten macht (Rathke et al., 2018; Liepe et al., 2020; Kabunda et al., 2021; Zhang et al., 2022, Alemi et al. 2023).<br><br>Im Einklang mit diesem wachsenden Konsens empfiehlt ein kürzlich veröffentlichter Leitfaden der European Association of Nuclear Medicine (EANM) 99mTc-PSMA SPECT als Ersatz für die Knochenszintigraphie bei Patienten mit mittel- und hochgradigem Risiko für Prostatakrebs:<br><br>*"$^{99m}$Tc-MDP-SPECT bone scan and $^{99m}$Tc-PSMA-SPECT scan share similar procedures and radiation exposures. $^{99m}$Tc-PSMA-SPECT scan should replace $^{99m}$Tc-MDP-SPECT bone scan"* (Oprea-Lager et al. 2024).<br><br>Aus praktischer Sicht in der klinischen Routine stellt PSMA-SPECT einen geeigneten Ersatz für die traditionelle Knochenszintigraphie dar, da es keine Änderungen im diagnostischen Workflow erfordert. Die in der Knochenszintigraphie verwendeten Tracer (99mTc-MDP, 99mTc-HDP) und der 99mTc-PSMA-Tracer basieren alle auf Technetium-99m, was lediglich einen Technetium-Generator und eine Gamma-Kamera/SPECT erfordert. Diese Geräte sind bereits Standard in allen nuklearmedizinischen Abteilungen.<br><br>Aus dosimetrischer Perspektive liefert 99mTc-PSMA vergleichbare oder niedrigere Strahlendosen als Knochenszintigraphien, während es umfassendere diagnostische Informationen liefert (Urban et al., 2021; Vallabhajosula et al., 2014). | |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Literatur:<br><br>*Oprea-Lager, D.-E., et al. (2024). European Association of Nuclear Medicine Focus 5: Consensus on Molecular Imaging and Theranostics in Prostate Cancer. European Urology, 85(1), 49-60.* https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.09.003<br><br>*Urban, K., et al. (2021). Radiation dosimetry of 99mTc-PSMA I&S: A single-center prospective study. Journal of Nuclear Medicine, 62(2), 276-281.*<br><br>*Vallabhajosula, S. et al. (2014). 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: Pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer. JNM, 55(11),1791–1798,* https://doi.org/10.2967/jnumed.114.140426<br><br>Rathke H et al. (2018). Intraindividual Comparison of 99mTc-Methylene Diphosphonate and Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand 99mTc-MIP-1427 in Patients with Osseous Metastasized Prostate Cancer. J Nucl Med 59(9):1373-1379. https://jnm.snmjournals.org/content/59/9/1373<br><br>Kabunda J et al. (2021). Comparing 99mTc-PSMA to 99mTc-MDP in Prostate Cancer Staging of the Skeletal System. Clin Nucl Med 46(7):562-568. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8174142/<br><br>Zhang Y et al. (2022). Head-to-head comparison of 99mTc-PSMA and 99mTc-MDP SPECT/CT in diagnosing prostate cancer bone metastasis: a prospective, comparative imaging trial. Sci Rep.12(1):15993. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9512783/ | |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Alemi M et al. (2023). Comparison of Diagnostic Value between 99mTechnetium-Methylene Diphosphate Bone Scan and 99mTechnetium-Prostate-specific Membrane Antigen Scan in Patients with Prostate Cancer with Osseous Metastases. Indian J Nucl Med. 38(4):340-349. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10880839/ | |
| Kapitel 7.8.4 Unerwünschte Wirkungen der Hormonentzugstherapie | | | | | |
| 64 | 7.8.4 / S. 305<br>**Empfehlung 7.87** | Patienten sollen über die typischen und häufigen unerwünschten Wirkungen der hormon-ablativen Therapie sowie deren Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden | Ergänzung: Patienten sollen auch über die Möglichkeit der intermittierenden hormon-ablativen Therapie aufgeklärt werden | Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation Therapy for Biochemical Progression After Primary Therapy in Hormone-Sensitive Nonmetastatic Prostate Cancer: Comparative Analysis in Terms of CRPC-M0 Progression<br>https://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S1558-7673(23)00202-1/fulltext<br>Volume 22, Issue 2 p74-83 April 2024 Open access<br>Destroy or delay: hormonal therapy in oligometastatic prostate cancer<br>www.thelancet.com/oncology<br>Volume 26, Issue 3 p266-267 March 2025 | Eine intermittierende Androgendeprivation wird derzeit (im Gegensatz zu früheren Versionen) nicht empfohlen. |
| Kapitel 9.1 Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie | | | | | |
| 65 | 9.1 / S. 347<br>**Empfehlung 9.1** | b) Bei asymptomatischen Patienten sollten die Untersuchungen innerhalb der ersten zwei Jahre vierteljährlich, im 3. und 4. Jahr halbjährlich und vom 5. Jahr an in jährlichen Intervallen | b) Bei asymptomatischen Patienten sollten die Untersuchungen innerhalb der ersten zwei Jahre vierteljährlich, im 3. und 4. Jahr halbjährlich und vom 5. Jahr an in jährlichen Intervallen wiederholt werden. | Die Wahrscheinlichkeit auch nach über 10 Jahren Rezidivfreiheit ein BCR zu erleiden ist gering und die NNT ist hoch. | Dieses Kapitel war nicht Gegenstand der Leitlinienaktualisierung zu Version 8. Insofern bitten wir um Verständnis, dass Änderungen in diesem Kapitel einer späteren Leitlinienversion vorbehalten bleiben. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | wiederholt werden. (Empfehlungsgrad: B) | Nach 10 Jahren nach kurativer Therapie und ohne Zeichen für ein BCR sollte eine weitere Nachsorge routinemäßig nicht durchgeführt werden. | | |
| Kapitel 9.2 Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom | | | | | |
| 66 | 9.2 / S. 349<br>**Empfehlung 9.5** | Eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus kann die Lebensqualität verbessern. (Statement) Der Einfluss auf das Rezidivrisiko ist aufgrund der Datenlage gegenwärtig unklar, deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen. (Empfehlungsgra | Formal liegt eine kurativ intendierte Therapie ja auch bei Durchführung einer Aktiven Überwachung vor. Aber das ist hier wohl bei „nach kurativer Therapie“ nicht inkludiert.<br>Ich würde analog eine ergänzende Empfehlung speziell zur Testosteronsubstituion unter Aktiver Überwachung vorschlagen. (Oder eine Aufnahme in die bestehende Empfehlung)<br>Z.B. Ergänzung wie folgt:<br>Eine Testosteronsubstitution unter laufender Aktiver Überwachung eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus kann | Nach dem Saturationsmodell von Morgentaler und Traish reicht bereits eine sehr geringe Menge von Testosteron (nahe am Kastrationsbereich), um Prostatakarzinomwachstum zu stimulieren. Auch Patienten mit symptomatischen Hypogonadismus liegen üblicherweise deutlich über dem Testosteronspiegel, ab dem das Prostatakarzinomwachstum bereits maximal stimuliert ist. Eine weitere Erhöhung des Testosteronspiegels in den Normbereich steigert nach dem Saturationstmodell deswegen nicht weiter das Prostatakarzinomwachstum.<br>(Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of<br>testosterone and prostate cancer: the saturation model<br>and the limits of androgen-dependent growth. Eur Urol<br>2009;55:310–21.)<br>In den folgenden Jahren nach Veröffentlichung wurde auf dieser Basis postuliert, dass eine Testosteronsubstitution deswegen auch bei Prostatakarzinompatienten unter Aktiver Überwachung erfolgen könnte.<br>(Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 38 (2020) 661–670;<br>Clinical-Prostate cancer | Dieses Kapitel war nicht Gegenstand der Leitlinienaktualisierung zu Version 8. Insofern bitten wir um Verständnis, dass Änderungen in diesem Kapitel einer späteren Leitlinienversion vorbehalten bleiben. |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | die Lebensqualität verbessern.<br><br>Ob eine Testosteronsubstitution einen Progress des Prostatakarzinoms begünstigen kann, ist auf Grund der Datenlage nicht abschließend geklärt. Der Pathomechanismus der Wirkung von Testosteron an der Prostatakarzinomzelle sowie die vorhandenen Studien lassen vermuten, dass ein Progress nicht begünstigt wird.<br><br>Es muss aber eine gesonderte Aufklärung über den off-label-Status der Substitution erfolgen. | Testosterone replacement therapy (TRT) and prostate cancer:<br><br>An updated systematic review with a focus on previous or<br><br>active localized prostate cancer<br><br>Louis Lenfant, M.D.a,1,*, Priscilla Leon, M.D.b,c,1, Geraldine Cancel-Tassin, Ph.D.c,d,<br><br>Marie Audouin, M.D.c, Frederic Staerman, M.D.e, Morgan Roupr^et, M.D., Ph.D.c,d,a,<br><br>Olivier Cussenot, M.D., Ph.D.c)<br><br>Aussagekräftige Daten aus Kollektiven von Patienten unter Aktiver Überwachung fehlten aber bis 2023.<br><br>In der Arbeit von Daza et al wurde 2023 dann der Verlauf von 24 Patienten unter Aktiver Überwachung mit Testosteronsubstitution verglichen mit 72 Patienten ohne Substitution. Es fand sich kein Zusammenhang mit einer Konversion zu einer Aktiven Therapie.<br><br>(Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 41 (2023) 429.e1-429e8 Clinical-Prostate cancer<br><br>Does testosterone replacement therapy increase the risk of conversion to treatment in patients with prostate cancer on active surveillance?<br><br>JorgeDaza,M.D.,AliAhmad,B.S.,UsmaShabir,M.D., ZheJing,M.B.B.S.,M.P.H.,MohsinShiekh,M.D.,EricKauffman,M.D.,KhurshidA.Guru,M.D.,AhmedA.Hussein,M.D.*<br><br>Department ofUrology,RoswellParkCancerInstitute,Buffalo,NY)<br><br>In der Arbeit von Marans et al wurde aus der SEER-Datenbank der Verlauf von 167 Patienten unter Aktiver Überwachung mit | |

| Nr. | Kapitel / Seite / Empfehlung | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Testosteronsubstitution vergleichen mit 6658 Patienten ohne Substitution. Es fand sich weder ein Hinweis auf einen Zusammenhang zu einer Konversion zu einer Aktiven Therapie noch zu einer höheren Mortalität.<br><br>(European Urology Open Science<br><br>Volume 60 FEB 2024 Pages 36-43<br><br>Oncologic Outcomes of Testosterone Therapy for Men on Active<br><br>Surveillance for Prostate Cancer: A Population-based Analysis<br><br>Elie Kaplan-Marans a, Tenny R. Zhang b, Jim C. Hub,c,*<br><br>https://doi.org/10.1016/j.euros.2024.01.005)<br><br>Ergänzen könnte man noch folgende Studie, aber ich sehe keinen deutlichen Mehrwert gegenüber den anderen beiden Literaturangaben.<br><br>Testosterone replacement therapy in men on active surveillance for prostate cancer Get access Arrow<br><br>James Applewhite, BS, Jacob McCarter, BA, Gal Saffati, MD, Shane Kronstedt, MD, David Hinojosa-Gonzalez, MD, Troy La, BS, Rioke M Diejomaoh, BS, Larry I Lipshultz, MD, Mohit Khera, MD, MPH, MBA<br><br>The Journal of Sexual Medicine, qdaf003, https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdaf003<br><br>Published: 03 February 2025 Article history | |

**Tabelle 9: Kommentare zu Hintergrundtexten**

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| Kapitel 3.1 Epidemiologie | | | | | |
| 1 | 3.1 / S. 31 | Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit 2003 weitgehend konstant und verlief zwischen 2011 und 2016 rückläufig [1]. | Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit 10 Jahren weitgehend konstant. | Denn die Inzidenz ist zuletzt zwischen 2016 und 2019 leicht gestiegen. Insofern passt der Satz der LL nicht. Quelle: „Krebs in Deutschland 2019/2020“, https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile | Dieses Kapitel war nicht Gegenstand der Leitlinienaktualisierung zu Version 8. Insofern bitten wir um Verständnis, dass Änderungen in diesem Kapitel einer späteren Leitlinienversion vorbehalten bleiben. |
| 2 | 3.1 / S.31 | In Deutschland erkrankten im Jahre 2016 58.780 Männer neu an diesem Tumor, was einer altersstandardisierten Inzidenz von 91,6 pro 100.000 Einwohner entspricht [1]. | In Deutschland erkrankten im Jahre 2020 65.820 Männer neu an diesem Tumor, was einer altersstandardisierten Inzidenz von 97,4 pro 100.000 Einwohner entspricht [1]. | Siehe oben: Die statistischen Zahlen sollten auf der aktuellen Version von „Krebs in Deutschland 2019/2020“ beruhen. | Dieses Kapitel war nicht Gegenstand der Leitlinienaktualisierung zu Version 8. Insofern bitten wir um Verständnis, dass Änderungen in diesem Kapitel einer späteren Leitlinienversion vorbehalten bleiben. |
| 3 | 3.1 / S.31 | Im Mittel lag in 2016 das Erkrankungsalter bei 72 Jahren | Das Erkrankungsalter lag 2020 im Mittel bei 71 Jahren. | Siehe oben, Zahlen aktualisiert und Satz umgestellt, damit er stilistisch schöner ist. | Dieses Kapitel war nicht Gegenstand der Leitlinienaktualisierung zu Version 8. Insofern bitten wir um Verständnis, dass Änderungen in diesem Kapitel einer späteren Leitlinienversion vorbehalten bleiben. |
| 4 | 3.1 / S.31 | Das Prostatakarzinom stellt unter den Krebstodesursachen beim Mann die dritthäufigste Entität dar. 14.417 Männer verstarben 2016 daran, was einer altersstandardisierten Sterberate von 19,5 pro 100.000 Einwohner in Deutschland entspricht | Das Prostatakarzinom stellt beim Mann unter den Krebstodesursachen die zweithäufigste Entität dar. 15.379 Männer verstarben 2021 daran, was einer altersstandardisierten Sterberate von 18,1 pro 100.000 Einwohner entspricht. | Siehe oben. | Dieses Kapitel war nicht Gegenstand der Leitlinienaktualisierung zu Version 8. Insofern bitten wir um Verständnis, dass Änderungen in diesem Kapitel einer späteren Leitlinienversion vorbehalten bleiben. |
| Kapitel 4.1.1 Definition und allgemeine Anmerkungen | | | | | |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 4.1.1 / S. 40 | Sowohl Früherkennungs-untersuchungen, insbesondere aber Screeningprogramme dürfen nur empfohlen bzw. eingeführt werden, wenn deren positive Nutzen-/Schadensbilanz wissenschaftlich einwandfrei belegt ist. | Siehe Kommentar | In dieser Fassung der Leitlinie fehlt gerade der hier geforderte „wissenschaftliche Beleg“, dass das vorgeschlagene Vorgehen eine positive Nutzen-/Schadenbilanz hat. Die Aussage sollte ernst genommen werden, unter Beachtung der nachfolgenden Punkte.<br><br>Es scheint Einigkeit zu bestehen, dass konventionelle Screening-Algorithmen keine positive Bilanz aufweisen. Für Varianten ist deshalb eine explizite und transparente Gegenüberstellung verschiedener Szenarien nötig, wie sich Nutzen und Schaden für Männer in verschiedenen Altersgruppen verhalten. Die narrative Ableitung in dieser Leitlinie erfüllt diese Anforderung nicht. | Das Zitat wurde der Einleitung und dem Absatz zu Definitionen entnommen. Die Aussage ist als solche richtig und wurde verwendet, um die Abgrenzung der Screeningprogramme von der Früherkennung zu unterstreichen. Sie betont, wie streng Screeningprogramme geprüft werden müssen, bevor sie zur Anwendung kommen.<br><br>Die Leitlinie spricht evidenzbasierte, interdisziplinär konsentierte Empfehlungen für die Prostatakarzinom Früherkennung aus, die sich aus den Ergebnissen von Screeningstudien ergeben. Die Entscheidung über ein Screenings-Programm obliegt nach dem Verständnis der Leitliniengruppe dem Gemeinsamen Bundesausschuss bzw. dem BMG |
| Kapitel 4.1.2 Tests zur Früherkennung des Prostatakarzinoms | | | | | |
| 6 | 4.1.2 | | Hinweis darauf findet, wie sich Männer auf eine PSA-Bestimmung vorbereiten sollten.<br><br>Um die falsch positiven PSA-Werte zu vermeiden | Ich möchte nur anmerken, dass sich in der Konsultationsfassung nirgendwo ein Hinweis darauf findet, wie sich Männer auf eine PSA-Bestimmung vorbereiten sollten.<br><br>Um die falsch positiven PSA-Werte zu vermeiden, wäre das wichtig. Also: 2 Tage keinen Sex, kein Radfahren, keine andere mechanische Belastung.<br><br>Nach meiner Erfahrung werden Patienten beim Urologen darüber nur selten aufgeklärt. | Vgl. Empfehlung 4.5 und Hintergrundtext. Die hier genannten Einflussfaktoren sollten spätestens vor einer PSA-Kontrolle berücksichtigt werden.<br><br>Im Hintergrundtext wurde der Vorschlag wie folgt berücksichtigt: „Ejakulationen, Radfahren und andere „mechanische Belastungen“ der Prostata können zu Erhöhungen des PSA-Wertes führen, sodass dies spätestens vor der Kontrolle eines erhöhten PSA-Wertes zu vermeiden ist.“ |
| 7 | 4.1.2 / S. 47 / **Tabelle 7** | | In Tabelle 7 ist noch aufgefallen, dass die Nenner einheitlich gestaltet und die Nebenwirkungen der Übertherapie in absoluten Häufigkeiten genannt werden sollten. | | Da die Daten aus verschiedenen Screening-Studien stammen, sind sie nicht direkt miteinander vergleichbar. Zur besseren Veranschaulichung wurden die jeweiligen Referenzen den einzelnen Vor- und Nachteilen zugeordnet. |
| 8 | 4.1.2 / S. 47 / **Tabelle 7** | In seltenen Fällen (1,0-1,4 %) führt die Biopsie zu | Es sollte spezifiziert werden, ob sich diese Aussage zu Biopsie-assoziierten Infektionen auf eine | | Die Angabe bezieht sich auf ein Standardvorgehen mit gezielter und systematischer 12x Biopsie. Die Referenz wurde in der Tabelle ergänzt. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | behandlungs-bedürftigen Infektionen | vollständige systematische Biopsie (n= 10 bis 12 Stanzen) oder eine Target-Biopsie bezieht. | | |
| 9 | 4.1.2 / S. 48<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 4.6** | Risikokalkulatoren haben sich in der Vergangenheit etabliert und bestehen vornehmlich aus Anamnesedaten bezogen auf Familienanamnese, Vorerkrankungen, Prostatagröße und Vordiagnostik (z. B. [100]). | Das Literaturzitat 100 verweist auf zwei Internet-Quellen, die beide hinsichtlich Anwendbarkeit und Validität der Risikokalkulatoren zu prüfen sind.<br>Hilfreich könnte ein zusätzlicher Verweis auf weitere Risikokalkulatoren sein, z. B.: https://www.mskcc.org/nomo-grams/prostate/biopsy_risk_dynamic | In der zitierten arriba-Broschüre (https://arriba-hausarzt.de/uploads/files/arriba-Brosch%C3%BCre-PSA.pdf) findet sich kein Risikokalkulator. Es wird in der Broschüre explizit hierauf hingewiesen: „Es ist somit nicht das Ziel, das tatsächliche individuelle Risiko (basierend auf Familienanamnese, bekannter PSA-Test) möglichst genau vorherzusagen."<br>Bei den Risikokalkulatoren der Prostate Cancer Research Foundation (https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/) sollte die DGU-Leitlinie konkret benennen welcher Kalkulator für die hier vorliegende Situation (Anamnesedaten + PSA-Wert vorhanden) anzuwenden ist (Risk Calculator 6).<br>Hilfreich wären vor allem validierte Risikokalkulatoren, die anamnestische Informationen und PSA-Werte kombinieren. Der Risikokalkulator der Prostate Biopsy Collaborative Group (https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/bio-psy_risk_dynamic) ist hier publiziert worden: Ankerst et al., 2018; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29778349/t | Der Hinweis wurde wie folgt aufgenommen: „.....bezogen auf Familienanamnese, Vorerkrankungen, Prostatagröße und Vordiagnostik (z. B. [100]). Risikokalkulatoren unter Berücksichtigung der genannten Faktoren sind im Internet verfügbar und können für die Abschätzung des individuellen Risikos verwendet werden; z.B. Risk Calculator 3 und 4, Prostate Cancer Research Foundation (https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/) alternativ Prostate Biopsy Collaborative Group (https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/bio-psy_risk_dynamic)....." |
| 10 | 4.1.2 /<br>S. 49 f.<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlungen 4.7 bis 4.10** | Früherkennung bei familiärer Belastung Prostatakarzinome treten bei Personen mit familiärer Belastung früher auf [107]. Das relative Risiko eines Prostatakarzinoms ist 2-3fach erhöht bei Personen, die einen (oder mehrere) erstgradig Verwandten (z. B. Vater, Bruder) mit | Wäre es vielleicht am besten, diesen Absatz zu streichen, oder zumindest den Teil „oder Patienten mit bekannter BRCA1/2-Mutation"? | Ich glaube auch, dass die Zitate nicht ganz passen, ich finde in beiden Publikationen zumindest keine rR-Angaben für BRCA1 bzw. BRCA2-Träger, die ja in der Literatur sehr weit auseinander gehen. Wäre es vielleicht am besten, diesen Absatz zu streichen, oder zumindest den Teil „oder Patienten mit bekannter BRCA1/2-Mutation"? Es wird in dieser Erläuterung nicht dargelegt, was bzgl. Diagnostik bei Männern mit familiärer Häufung erfolgen soll.<br>Auf das Risiko bei familiärer Belastung wird schon vorher eingegangen, mit etwas anderen rR-Angaben. | Die Empfehlungen basieren auf der IMPACT Studie (Page Eur Urol 2019). In beiden Analysen werden genaue rR Angaben für BRCA 1 aber auch BRCA 2 gemacht. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Prostatakarzinom haben.<br><br>Das Risiko steigt mit der Anzahl weiterer erkrankter Verwandter und einem jüngeren Erkrankungsalter der Verwandten [108], [10], [109], [110], [111], [112].<br><br>Der V. a. auf ein hereditäres Prostatakarzinom besteht, wenn ≥3 Männer mit Prostatakarzinom/Brustkrebs und Ovarialtumor in der blutsverwandten Familie, ≥3 Generationen in Folge oder ≥2 Männer im Alter ≤55 Jahre betroffen sind. Diese Männer haben ein erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken (relatives Risiko 2,3), für ein früheres Auftreten (relatives Risiko 3,93), für ein letales Prostatakarzinom (relatives Risiko 2,21) und ein erhöhtes Risiko für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (relatives Risiko 2,32) [107]. | | | |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 4.1.2 / S. 50<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlungen 4.7 bis 4.10** | Der V. a. auf ein hereditäres Prostatakarzinom besteht, wenn ≥3 Männer mit Prostatakarzinom/Brustkrebs und Ovarialtumor in der blutsverwandten Familie, ≥3 Generationen in Folge oder ≥2 Männer im Alter ≤55 Jahre betroffen sind. Diese Männer haben ein erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken (relatives Risiko 2,3), für ein früheres Auftreten (relatives Risiko 3,93), für ein letales Prostatakarzinom (relatives Risiko 2,21) und ein erhöhtes Risiko für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (relatives Risiko 2,32) | | Wie soll diese Info verstanden werden? Als Kriterien für eine humangenetische Beratung?<br>Denn es gibt ja für einige Keimbahnmutationen konkrete Empfehlungen. Dann wäre es aus Patientensicht natürlich auch relevant, welche Keimbahnmutation in der eigenen Familie bestehen könnte. | Unsere Empfehlungen betreffen an dieser Stelle in erster Linie die Früherkennung des Prostatakarzinoms in den Empfehlungen 4.7-4.10. Die Empfehlungen 4.8, 4.9 und 4.10 sind verknüpfte Empfehlungen und werden in der finalen Fassung entsprechend dargestellt. Damit sollte auch besser deutlich werden, welchen Einfluss pathogene Varianten auf die Diagnostik im Hinblick auf ein Prostatakarzinom haben.<br>Weitere Empfehlungen im Hinblick auf eine humangenetische Beratung sind in 4.37 und 4.38 abgebildet. |
| Kapitel 4.2 Diagnostik | | | | | |
| 12 | 4.2 / S. 72<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 4.30** | Transperineal vs. transrektal-geführte Biopsie<br>Drei randomisiert-kontrollierte Studien, die die transperineale mit der transrektalen | Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien zeigten vergleichbare Detektionsraten für klinisch signifikante Prostatakarzinome bei transperinealer | In der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom (Version 8.01, S. 72–73) wird die transperineale mit der transrektalen Prostatabiopsie als diagnostisch gleichwertig beurteilt – sowohl hinsichtlich der Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome als auch der Komplikationsraten (einschließlich Infektionen). Diese Einschätzung basierte bislang auf | Die hier gemachten Ausführungen betrachten vor allem den Endpunkt Infektionen, wobei die verfügbaren Studien nicht konsistent einen Vorteil für die transperineale Biopsie gezeigt haben. Die Leitliniengruppe hat sich daher insgesamt, unter Berücksichtigung weiterer Parameter wie Schmerzen und Interventionsdauer für eine gleichrangige Empfehlung ausgesprochen. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Biopsie verglichen, zeigten vergleichbare Prostatakarzinom-Detektionsraten [96], bei ähnlichen Komplikationsraten bzgl. des Harnverhaltes und der Infektionsrate [163], [162], [96]. Der transperineale Zugang ist ebenso unter Lokalanästhesie möglich [163] und benötigt eine signifikant längere Interventionsdauer (transperineal 12,7 min +/- 9,8 min vs. 9,2 min +/- 3,5 min; p | und transrektaler Biopsie [96, 163, 162]. Aktuelle Evidenz aus den randomisierten Studien TRANSLATE und PREVENT belegt jedoch eine signifikant geringere Infektionsrate bei transperinealem Zugang, auch ohne periinterventionelle Antibiotikaprophylaxe [TRANSLATE 2024, PREVENT 2024]. Bei vergleichbarer Komplikationsrate bzgl. Harnverhalt und ähnlicher<br><br>Detektionsrate [96, 162], zeigte die transperineale Biopsie keine Infektionen > Grad 2, während in der transrektalen Gruppe relevante Infektionskomplikationen trotz gezielter Prophylaxe auftraten [PREVENT 2024]. In beiden Studien wurde im transrektalen Arm überwiegend Ciprofloxacin zur Prophylaxe eingesetzt, das in Europa für diesen Zweck nicht zugelassen ist. Die transperineale Biopsie kann unter Lokalanästhesie durchgeführt werden | den Ergebnissen mehrerer früherer Studien, darunter zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die keine deutlichen Unterschiede in der Krebsdetektion zeigten (ProBE-PC 1 und PREVENT 2 (1. Teil, März 2024).<br><br>Insbesondere ergab der ProBE-PC-Trial (Badar Mian et al., 2024) bei 718 Patienten eine nahezu identische Rate infektiöser Komplikationen innerhalb von 30 Tagen: 2,6 % nach transrektaler Biopsie gegenüber 2,7 % nach transperinealer Biopsie (OR 1,06; 95 % KI 0,43–2,65; p= 0,99). Auch bei nicht-infektiösen Nebenwirkungen fand sich kein Unterschied. Diese Daten ließen zunächst den Schluss zu, dass beide Biopsieverfahren unter Anwendung einer Antibiotikaprophylaxe ähnlich sicher sind, was sich in der Leitlinie als Empfehlung niedergeschlagen hat. Allerdings wurden seitdem zwei große prospektive Studien veröffentlicht – PREVENT 3 (2. Teil, September 2024) und TRANSLATE 4– die neue Evidenz liefern und eine Neubewertung erforderlich machen. Die PREVENT-Studie (Hu et al.) ist eine multizentrische RCT aus den USA, deren finale Resultate im September 2024 in JAMA Oncology publiziert wurden. In dieser Studie wurden Biopsie-naive Männer randomisiert entweder einer MRT-gestützten transperinealen Biopsie ohne antibiotische Prophylaxe oder einer MRT-gestützten transrektalen Biopsie mit zielgerichteter Antibiotikaprophylaxe (basierend auf einem vorherigen Rektalabstrich) zugeteilt. Die Ergebnisse sind bemerkenswert: Kein einziger Patient der transperineal biopsierten Gruppe entwickelte eine postbioptische Infektion, während in der transrektal biopsierten Gruppe 6 Patienten (≈1,6 %) eine Infektion (Grad 2 oder höher) erlitten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,02). Damit konnte erstmals in einem ausreichend großen RCT-Setting ein eindeutiger Vorteil der transperinealen Technik hinsichtlich der Vermeidung infektiöser Komplikationen gezeigt werden. Wichtig ist, dass diese deutlich niedrigere Infektionsrate nicht mit einer geringeren diagnostischen Ausbeute vergesellschaftet war: Die Detektionsrate hochgradiger Prostatakarzinome (Gleason-Grade-Group ≥2) war in der TP-Gruppe mit 55 % praktisch identisch zur TRGruppe mit 52 % | Die erst kürzlich (2025) publizierte TRANSLATE-Studie konnte bei der Evidenzbewertung noch nicht berücksichtigt werden; dies ist erst bei späteren Leitlinienversionen möglich. |

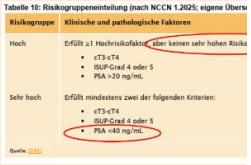
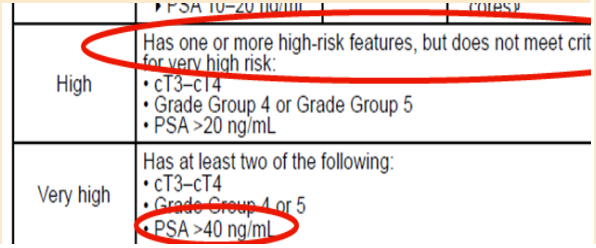
| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | [163], erfordert jedoch eine signifikant längere Interventionsdauer (transperineal 12,7 ± 9,8 min vs. transrektal 9,2 ± 3,5 min; p < 0,0001) [162]. | (Differenz 2,9 %; p = 0,40). Die Autoren folgern ausdrücklich, dass eine transperineale Biopsie ohne Antibiotikagabe zu einer signifikanten Reduktion von Infektionen führt, bei vergleichbarer Krebsdetektion, und plädieren dafür, den transperinealen Ansatz als neuen Standard zu etablieren. Bemerkenswert ist der Kontrast zum ProBE-PC-Trial: Die PREVENT-Studie hat streng nur Infektionen bis 7 Tage nach Biopsie erfasst und Patienten mit kürzlich durchgemachter Prostatitis ausgeschlossen, während ProBE-PC über 30 Tage und ohne diese Ausschlüsse arbeitete – mögliche methodische Gründe, warum ProBE-PC keinen Unterschied fand. PREVENT zeigt jedoch unter optimierten Bedingungen klar, welches Infektionsreduktions-Potenzial die transperineale Route bietet. Ebenfalls hochrelevant sind die Ergebnisse der britischen TRANSLATE-Studie, publiziert in Lancet Oncology (März 2024) 4. Diese multizentrische RCT (1126 Patienten, 10 Zentren in Großbritannien) verglich die in Lokalanästhesie durchgeführte transperineale Biopsie (LATP) mit der klassischen transrektalen Ultraschall-biopsie (TRUS) hinsichtlich Detektionsrate und Nebenwirkungen. Die primäre Outcome-Größe war hier die Detektion klinisch signifikanter Karzinome (GGG 2 oder höher). TRANSLATE konnte zeigen, dass mit dem transperinealen Vorgehen tendenziell mehr klinisch signifikante Tumoren entdeckt wurden: In der LATP-Gruppe wurden bei 60 % der Männer Gleason ≥2 Tumoren gefunden, verglichen mit 54 % in der TRUSGruppe (OR 1,32; 95 % KI 1,03–1,70; p = 0,031). Dieses Ergebnis deutet an, dass die transperineale Technik nicht nur gleichwertig ist, sondern möglicherweise sogar eine leicht höhere Trefferquote für relevante Tumoren bietet – vermutlich durch besseren Zugang zu anterioren/apikalen Arealen, wie die Autoren diskutieren. Besonders wichtig im Kontext dieser Stellungnahme sind jedoch die Infektionsdaten aus TRANSLATE: Schwere Infektionen (definiert als solche, die eine Hospitalisierung innerhalb 35 Tagen erforderlich machten) traten in der transperinealen Gruppe nur bei 2 von 562 Patienten (<1 %) auf, verglichen mit 9 von 564 Patienten (≈2 %) in der transrektalen Gruppe. Obwohl dieser Unterschied mangels Ereigniszahlen in dieser Studie statistisch | |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | nicht signifikant war, untermauert er klar den Trend einer deutlich geringeren Infektionslast unter transperinealem Ansatz. Insgesamt unterschieden sich die Biopsie-Methoden in TRANSLATE nicht signifikant in der Gesamtkomplikationsrate (81 % vs. 77 %, inkl. auch milder selbstlimitierter Beschwerden) und die Harnverhalt- sowie Blutungskomplikationen waren ähnlich selten in beiden Gruppen. Mit anderen Worten: Die transperineale Biopsie erwies sich auch in diesem großen Setting als ebenso sicher und effektiv, jedoch mit dem Vorteil deutlich reduzierter (schwerer) Infektionen. Ein zentrales gemeinsames Merkmal der PREVENT- TRANSLATE und der ProBE-PC-Studie ist der Umgang mit Antibiotikaprophylaxe: Alle Studien setzten im transrektalen Arm in überwiegender Mehrheit gezielt eine prophylaktische Gabe von Fluorchinolon-Antibiotika (meist Ciprofloxacin) ein, um das Infektionsrisiko zu senken.<br><br>Gleichzeitig verzichteten sie in den überwiegenden Fällen im transperinealen Arm vollständig auf eine antibiotische Prophylaxe. Dieses Design spiegelt die klinische Realität wider, dass eine transrektale Biopsie ohne Antibiotikagabe heutzutage als zu riskant gilt, während beim transperinealen Zugang vielerorts keine Prophylaxe mehr routinemäßig gegeben wird. Aus europäischer Sicht ist dabei entscheidend, dass Fluorchinolone wie Ciprofloxacin für die Prophylaxe bei urologischen Eingriffen nicht zugelassen sind. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wies 2019 explizit darauf hin, dass Ciprofloxacin (und verwandte Chinolone) in Deutschland nicht für die prophylaktische Anwendung im Rahmen urogenitaler Operationen – etwa einer transrektalen Prostatabiopsie – zugelassen sind und ein solcher Einsatz somit Off-Label-Use ist. Vor diesem Hintergrund erscheint es problematisch, sich bei der TR-Biopsie auf ein Antibiotikum zu stützen, das aus regulatorischer Sicht gar nicht dafür vorgesehen ist. Zusätzlich haben Fluorchinolone bekannte potenziell schwere Nebenwirkungen (bis hin zu anhaltenden neurologischen und muskuloskeletalen Schäden), was ihre großzügige prophylaktische Anwendung fragwürdig macht. Nicht zuletzt hat der häufige Antibiotikaeinsatz bei transrektalen Biopsien in der | |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Vergangenheit zur Selektion resistenter Keime geführt – insbesondere von fluorochinolonresistenten E. coli in der Darmflora, was die Rate postoperativer Sepsisfälle ansteigen ließ. International wurde über Infektionsraten von ~5 % nach TR-Biopsie berichtet, wobei 1–3 % der Patienten aufgrund schwerer Infektionen (häufig verursacht durch multiresistente Darmbakterien) stationär behandelt werden mussten. Diese Entwicklung unterstreicht die Bedeutung, prophylaktische Antibiotika möglichst einzusparen, um Resistenzbildung einzudämmen. Die neuen Studien liefern hierfür die Evidenz: Ohne Antibiotikum kein höheres Infektionsrisiko, sofern die Biopsie transperineal erfolgt. Aus all den oben genannten Gründen sollte die Leitlinie ihre Empfehlung zur Biopsieführung zugunsten der transperinealen Prostatabiopsie aktualisieren. Die aktuellen Daten zeigen konsistent, dass der transperineale Zugangsweg das Infektionsrisiko signifikant reduziert gegenüber dem transrektalen Weg – und zwar selbst dann, wenn letzterer mit optimaler Antibiotikaprophylaxe durchgeführt wird.<br><br>Gleichzeitig bleibt die diagnostische Treffsicherheit mindestens gleichwertig, wie sowohl PREVENT als auch TRANSLATE belegen, mit einem möglichen Vorteil zugunsten der transperinealen Methode bei der Erkennung signifikanter Tumoren. Besonders hervorzuheben ist, dass bei transperinealer Technik auf eine prophylaktische Antibiotikagabe verzichtet werden kann, ohne Zunahme von Infektionen. Dies ist nicht nur aus Sicht der Patientensicherheit und des Antibiotic Stewardship wünschenswert, sondern auch ökonomisch sinnvoll: Jede eingesparte Antibiotikagabe reduziert Medikamentenkosten und Nebenwirkungsrisiken, und jede verhütete Infektion (insb. eine uroseptische Komplikation) erspart dem Gesundheitswesen erhebliche Behandlungskosten. Eine prospektive Nicht-Unterlegenheitsstudie (NORAPP) konnte bereits zeigen, dass bei transperinealer Biopsie der Verzicht auf periinterventionelle Antibiotika keine höheren Infektkomplikationen verursacht 5. Die Evidenz spricht also dafür, bei Patienten ohne klinische Anzeichen einer Infektion grundsätzlich keine Antibiotikaprophylaxe mehr zu empfehlen, wenn | |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | eine transperineale Biopsie durchgeführt wird. Dies würde das Risiko antibiotikaresistenter Keime langfristig senken helfen, da der Selektionsdruck durch breit wirksame Antibiotika verringert wird.<br><br>Fazit: Angesichts der neuen Studienlage sollte die S3Leitlinie Prostatakarzinom den transperinealen Zugangsweg nachdrücklich als bevorzugte Biopsiemethode benennen.<br><br>Die transperineale Prostatabiopsie ermöglicht unter Lokalanästhesie eine mindestens gleichwertige Krebsdiagnostik bei deutlich geringerem Infektionsrisiko.<br><br>Sie erlaubt es, auf eine (in Europa nicht zugelassene) Antibiotikaprophylaxe zu verzichten, was sowohl patientenseitig (Vermeidung von Nebenwirkungen und Komplikationen) als auch für das Gemeinwohl (Reduktion von Resistenzentwicklungen) vorteilhaft ist. Eine Anpassung der Leitlinie in diesem Sinne – weg von der transrektalen Standardbiopsie hin zur transperinealen Biopsie ohne Antibiotika – wäre daher aus wissenschaftlicher und klinischer Sicht konsequent und begrüßenswert.<br><br>1. Mian BM, Feustel PJ, Aziz A, et al. Complications Following Transrectal and Transperineal Prostate Biopsy: Results of the ProBE-PC Randomized Clinical Trial. J Urol 2024; 211(2): 205-13.<br><br>2. Hu JC, Assel M, Allaf ME, et al. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Prostate Biopsy to Prevent Infectious Complications: The PREVENT Randomized Trial. Eur Urol 2024.<br><br>3. Hu JC, Assel M, Allaf ME, et al. Transperineal vs Transrectal Prostate Biopsy-The PREVENT Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2024; 10(11): 1590-3.<br><br>4. Bryant RJ, Marian IR, Williams R, et al. Local anaesthetic transperineal biopsy versus transrectal prostate biopsy in prostate cancer detection (TRANSLATE): a multicentre, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2025. | |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 5. Jacewicz M, Gunzel K, Rud E, et al. Antibiotic prophylaxis versus no antibiotic prophylaxis in transperineal prostate biopsies (NORAPP): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2022; 22(10): 1465-71. | |
| 13 | 4.2 / S. 72<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 4.30** | Transperineal vs. transrektal-geführte Biopsie | Der Absatz sollte die Evidenz dahingehend unterscheiden, ob in den Studien systematische oder Target-Biopsien erfolgten. | Neuere Metaanalysen betrachteten allein RCTs zu Target-Biopsien (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39095298/), sodass eine Differenzierung der Datenlage hier sinnvoll ist. | Da wir bei der Erstbiopsie die kombiniert gezielte und systematische Biopsie empfehlen (Vgl. entsprechenden Kommentar), ist aus Sicht der Leitliniengruppe eine getrennte Darstellung entbehrlich. |
| Kapitel 4.3 Stadieneinteilung | | | | | |
| 14 | 4.3 / S. 75 ff.<br>**Hintergrundinformationen**<br>**Risikogruppeneinteilung (Tabellen)** | NCCN, Risiko sehr hoch: unvollständige Angaben (keine Sehr hohen Risikofaktoren), Hochrisikofaktoren hier tlw. Falsch wiedergegeben (PSA<40)<br>EAU: keine Differenzierung zwischen un-/günstigem Risikoprofil bei Intermediärem Risiko | Ergänzung sehr hoher NCCN-Risikofaktoren<br>Korrektur falscher Hochrisiko-Faktoren für NCCN<br>Ergänzung un-/günstigem Risikoprofil bei Intermediärem Risiko für EAU | | Der Fehler in Tabelle 10 wurde korrigiert. |
| 15 | 4.3 / S. 78 /<br>**Tabelle 10** | PSA < 40 ng/mL | PSA > 40 ng/mL | ich habe beim Durchsehen der aktuellen deutschen Empfehlungen zum Prostatakarzinom einen möglichen Tippfehler in der NCCN-Klassifikationstabelle (Tabelle 10) festgestellt.<br>In der Kategorie "Sehr hohes Risiko" ist als Kriterium "PSA < 40 ng/mL" angegeben. Nach den offiziellen NCCN-Leitlinien (Version 1.2025 ) müsste es jedoch korrekt "PSA > 40 ng/mL" heißen. | Der Fehler in Tabelle 10 wurde korrigiert. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| 16 | 4.3 / S. 78 / **Tabelle 10** | | Risikogruppe „Sehr hoch“ muss es heißen „PSA >40 ng/ml“ | in der Tabelle 10 (NCCN 1.2025) hat sich ein Fehler eingeschlichen. In der Risikogruppe „Sehr hoch“ muss es heißen „PSA >40 ng/ml“. | Der Fehler in Tabelle 10 wurde korrigiert. |
| 17 | 4.3 / S. 78 / **Tabelle 10** | < 40 | > 40 | Ist wirklich PSA < 40 mit höherem Risiko behaftet als PSA > 40 oder ist nur das Zeichen falsch herum? | Der Fehler in Tabelle 10 wurde korrigiert. |
| 18 | 4.3 / S. 78 / **Tabelle 10** | NCCN Sehr hohes Risiko; PSA < 40 | 40 ng/ml | Tippfehler | Der Fehler in Tabelle 10 wurde korrigiert. |
| 19 | 4.3 / S. 78 / **Tabelle 10** | Tabelle 10, NCCN hohes Risiko und sehr hohes Risiko  | NCCN hohes Risiko:<br>Erfüllt ≥1 Hochrisikofaktor, aber nicht die Faktoren für sehr hohes Risiko<br><br>NCCN sehr hohes Risiko:<br>PSA >40 ng/mL | Fehler in der Übersetzung der Definition von Hochrisiko und Übertragungsfehler des Größer-als-Zeichens beim PSA Wert bei sehr hohem Risiko, siehe NCCN Guidelines „Early Stage Prostete Cancer“ 2024  | Der Fehler in Tabelle 10 wurde korrigiert.<br>Die Definition von Hochrisiko wurde geändert in: Erfüllt ≥1 Hochrisikofaktor, aber nicht die Kriterien für ein sehr hohes Risiko. |
| Kapitel 5 Pathomorphologische Untersuchungen | | | | | |
| 20 | 5 / S. 91/ **Titel des Kapitels** | Pathomorphologisch | Pathologisch-anatomische Diagnostik | Unser Leitlinienbeauftragter würde empfehlen, sofern noch möglich, den Abschnitt Kapitel 5 (S. 91) zur pathologischen Diagnostik als „Pathologisch-anatomische Diagnostik“ zu betiteln. „Pathomorphologisch“ sei ein etwas ungewöhnlicher Begriff.v | Der Vorschlag wurde übernommen, der Kapitelname wurde geändert in: Pathologisch-anatomische Diagnostik |
| Kapitel 6 Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms | | | | | |
| 21 | Kapitel 6 | - | Als Evidenzgrundlage zu neueren medikamentösen Therapien dienten fast ausschließlich | Das IQWiG hat bereits vor gut 10 Jahren aufgezeigt, dass die AMNOG-Dossiers mit den Studienberichten zu neuen Arzneimitteln deutlich mehr Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen enthalten als Zeitschriftenpublikationen (Wieseler et al., 2012; | Die IQWIG- und G-BA Bewertungen sind Teil des AMNOG-Prozesses zur Preisfindung. Die Leitlinie spiegelt nach Evidenzbewertung in erster Linie den klinischen Nutzen aus Sicht der Fachexperten wieder. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Zeitschriften-publikationen. Die Leitliniengruppe sollte die AMNOG-Bewertungen auf der G-BA-Website heranziehen, weil die dort verfügbaren Dossiers der Hersteller viele ansonsten unpublizierte Daten enthalten | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22214759/; Köhler et al., 2015; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25722024/). Auch andere Forschergruppen fanden, dass regulatorische Dokumente die bessere Informationsquelle sind – insbesondere zur Beurteilung von unerwünschten Ereignissen neuer Onkologika (Paludan-Müller et al., 2021, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33827569/). | Unabhängig davon sind die Experten der PCa-Leitlinie in den AMNOG Prozess als medizinische Fachexperten involviert, so dass die IQWIG-Bewertungen und Dossiers zu den einzelnen Medikamenten bekannt sind.<br>Der Vorschlag, die Daten des AMNOG-Prozesses zu nutzen, werden wir in der nächsten Version ausdrücklich berücksichtigen. |
| Kapitel 6.1 Therapieplanung und Aufklärung | | | | | |
| 22 | 6.1 / S. 109<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 6.4** | Nachfolgend wird ein Überblick der in der Literatur am häufigsten genannten Neben-wirkungen/Krankheitsbilder in Abhängigkeit der Therapiestrategie gegeben. | Ergänzung: Penisatrophie durch reduzierte oder ganz ausbleibende nächtliche Erektionen | „Erster Rat“ https://prostatakrebs-bps.de/ | Das Kapitel 6.1 und die zugehörigen Empfehlungen (einschließlich 6.4) waren nicht Gegenstand der Leitlinienaktualisierung zu Version 8. Insofern bitten wir um Verständnis, dass Änderungen in diesem Kapitel einer späteren Leitlinienversion vorbehalten bleiben. |
| 23 | 6.1 / S. 109<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 6.4** | s.o. | Ergänzung: Verkürzter Penis | Penisatrophie Verkürzter Penis macht nach Op zu schaffen -Ärztezeitung 18.2.13 | Das Kapitel 6.1 und die zugehörigen Empfehlungen (einschließlich 6.4) waren nicht Gegenstand der Leitlinienaktualisierung zu Version 8. Insofern bitten wir um Verständnis, dass Änderungen in diesem Kapitel einer späteren Leitlinienversion vorbehalten bleiben. |
| 24 | 6.1 / S. 109<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 6.4** | s.o. | Ergänzung: Harnverlust beim Orgasmus (Klimakturia), Verlust des Penisvolumens, knotenartige Bildung am Penis mit entsprechender Verkrümmung, Penisverkürzung (Induratio penis plastika / IPP). „trockene“ Orgasmen | https://www.maennergesundheit.info/maennergesundheit/prostata/krebs/operation.htm | Das Kapitel 6.1 und die zugehörigen Empfehlungen (einschließlich 6.4) waren nicht Gegenstand der Leitlinienaktualisierung zu Version 8. Insofern bitten wir um Verständnis, dass Änderungen in diesem Kapitel einer späteren Leitlinienversion vorbehalten bleiben. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| 25 | 6.1 / S. 111<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 6.5** | Um in diesem Prozess sowohl von ärztlicher Seite als auch aus der Warte des Patienten das am besten geeignete Verfahren auszuwählen, wird eine Aufklärung sowohl beim Urologen (neben RPE und LDR Brachytherapie auch zu der Strategie der Aktiven Überwachung bzw. der sekundären symptomorientierten Therapie Watchful Waiting) als auch beim Strahlentherapeuten (perkutane Strahlentherapie und HDR Brachytherapie) empfohlen. | Um in diesem Prozess sowohl von ärztlicher Seite als auch aus der Warte des Patienten das am besten geeignete Verfahren auszuwählen, wird eine Aufklärung sowohl beim Urologen als auch beim Radioonkologen empfohlen.<br>Gegenstand der fachübergreifenden Aufklärung sollen neben der Strategie der Aktiven Überwachung bzw. der sekundären symptomorientierten Therapie Watchful Waiting) die RPE, LDR-Brachytherapie als auch die perkutane Strahlentherapie und HDR-Brachytherapie sein. | Während die RPE und die perkutane EBRT eindeutig den jeweiligen Fachrichtungen zuzuordnen sind, werden sowohl die LDR-Brachytherapie wie auch die HDR-Brachytherapie von Urologen und/oder Strahlentherapeuten erbracht. Eine rigide Zuordnung von LDR oder HDR zu Urologie oder Strahlentherapie entspricht nicht der Versorgungsrealität und den realen fachlichen Kompetenzen, insbesondere nicht bei LDR.<br>Der wohl berufspolitisch motivierte Ansatz der stringenten Zuordnung von HDR und LDR wäre für den Patienten von Nachteil. | Das Kapitel 6.1 und die zugehörigen Empfehlungen (einschließlich 6.4) waren nicht Gegenstand der Leitlinienaktualisierung zu Version 8. Insofern bitten wir um Verständnis, dass Änderungen in diesem Kapitel einer späteren Leitlinienversion vorbehalten bleiben. |
| Kapitel 6.2.1 Aktive Überwachung (Active Surveillance) | | | | | |
| 26 | 6.2.1 / ab S. 114 | Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils (ISUP Gruppe 1 und low risk nach D'Amico-Kriterien) sollen aktiv überwacht werden. | *ISUP*<br>*D'Amico-Kriterien*<br>als Verlinkung hinterlegen | Die Gruppeneinteilungen nach ISUP, D'Amico-Kriterien oder NCCN kommen sehr oft vor und sollten immer als Link anklickbar sein, um die Kriterien aufzurufen.<br>Als nicht wissenschaftlich arbeitender Niedergelassener habe ich die Kriterien nicht im Kopf oder ständig vor Augen… | Aufgrund des Vorschlags ist eine entsprechende Verlinkung innerhalb des Dokuments vorgenommen worden. |
| 27 | 6.2 / S. 126<br>**Abbildung 5** | Abbildung 5 (und zudem Empfehlung 6.10) | Die Abbildung entspricht u.a. mit der Empfehlung „mit MRT alle 24 Monate“ | Die Änderung begrüße ich, war doch die alte Version mit MRT nach 24 Monaten, aber Biopsie spätestens nach 36 Monaten nicht gelungen. In der alten Variante haben die Patienten im Zweifelsfall nach 24 Monaten | In Empfehlung 6.10 heißt es: „Weitere gezielte und systematische Biopsien sollten…..durchgeführt werden, spätestens jedoch alle 3 Jahre innerhalb der ersten 10 Jahre aktiver Überwachung.“ Die Empfehlung macht keine |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | nicht mehr der Empfehlung 6.10 weiter oben: Dort wird spätestens nach 3 Jahren ein MRT empfohlen. | ein MR bekommen. Wenn das dann unauffällig war, hätte man nach 36 Monaten dann aber die planmäßige Biopsie machen sollen. Dann wieder ein MR? Dann hätte ich eher nach 18 Monaten ein MR empfohlen und eine Biopsie bei PRECISE >3 und nach 36 Monaten MR + geplante Biopsie. Aber in der aktuellen Variante ist es (bis auf Abbildung 5) ja angepasst und mit „nach 3 Jahren“ entspricht es z.B. PRIAS. | Vorgabe für die Intervalle der MRT-Bildgebung und ist auch nicht im Widerspruch zu Abbildung 5. |
| Kapitel 6.3 Lokal begrenztes Prostatakarzinom des intermediären und hohen Risikoprofils | | | | | |
| 28 | 6.3. / S. 129 / **Abbildung 6** | In der Abbildung 6 werden in der Spalte günstiges intermediäres Risiko Empfehlungen für LDR-Brachy [nach NCCN] und für Aktive Überwachung [nach den eigenen, wie oben dargelegt teils inkonklusiven Kriterien] vermengt | Aufgrund der stark unterschiedlichen Kriterien ist die Vergleichbarkeit der Gruppen aber sehr begrenzt, die Vereinfachung in der Abbildung beide günstigen Risikogruppen zu subsummieren erscheint somit nicht zulässig. | | Es wurde redaktionell folgende Ergänzung in der Abbildung bei der Aktiven Überwachung eingefügt: „kein cribriformes und/oder intraduktales Wachstum und ein geringer Anteil Gleason-Muster 4“. |
| 29 | 6.3 / S. 129/ **Abbildung 6** | Abbildung 6: Hier Empfehlungen zur LDR-Brachytherapie | s. Begründung | Die Aufnahme der LDR-MONO-Brachytherapie im günstigen Intermediate-Risk-Stadium wird grundsätzlich sehr begrüßt, weil damit der international schon lange gültigen Literatur und Praxis entsprochen wird. Auch die Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung im ungünstigen intermediären Risiko entspricht der Literatur und best clinical practice.<br><br>Allerdings wünscht sich der erfahrene LDR-Anwender etwas mehr patientenbezogene Flexibilität in der Anwendung.<br><br>Aufgrund individueller Besonderheiten wie z.B. einem ausgedehnten Tumorbefund am Blasenhals, der Apex oder des anterioren Stromas kann es auch im formell günstigen Intermediate Risk sinnvoll sein, aus dosimetrischen Gründen eine kombinierte Therapie durchzuführen. Dies kann die Tumorabdeckung mit der notwendigen Strahlendosis verbessern und wird | Die Leitlinie gibt basierend auf der verfügbaren Evidenz interdisziplinäre, Kosens-basierte Empfehlungen und damit einen „Korridor“ vor. Es ist dem entsprechend nicht Zweck der Leitlinie, „individuelle Besonderheiten“ mit abzubilden.<br><br>Abrechnungsfragen sind nicht Gegenstand der Leitlinienerstellung. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | oft besser vertragen, weil die Strahlenträger weiter von der Harnröhre weg platziert werden können.<br><br>Anderseits kann auch bei einem kleinen Gleason 4+3=7b Tumor (=fortgeschrittenes intermediate risk) eine LDR-Monotherapie sinnvoll sein, wenn Vorerkrankungen des Enddarmes wie z.B. M. Crohn oder eine Colitis ulcerosa vorliegen.<br><br>Dies kann natürlich auch im Text des dazugehörigen Kapitels eingepflegt werden.<br><br>Leider ist es (vgl. Kommentar zu 6.1./S.111) auch hier vor dem Hintergrund der Begutachtungspraxis z.B. des Medizinischen Dienstes zur patientenkonkreten Vermeidung einer Unter- oder Überbehandlung nur aus formalen Gründen notwendig/sinnvoll, die übergeordnete neue Leitlinie etwas flexibler zu fassen und begründete Abweichungen ausdrücklich zuzulassen. | |
| Kapitel 6.3.3.2 Perkutane Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms des hohen Risikoprofils | | | | | |
| 30 | 6.3.3.2. / S. 146<br><br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlungen 6.30 bis 6.33** | Die Kombinationstherapie führte zu einer signifikanten Verbesserung des 10-Jahres-krankheitsspezifischen (48 % vs. 23 %) und auch des Gesamtüberlebens (58 % vs. 40 %) [564] | Korrektur:<br><br>10-J-DFS 48 % vs 23 %<br><br>10-J-CSS 90 % vs 70 %<br><br>10-J-OS 58 % vs 40 % | Wie konnte hier nicht auffallen, dass das Krankheitsspezifische Überleben nicht kleiner als das Gesamtüberleben sein kann? | Wortkorrektur: krankheitsspezifischen wurde durch krankheitsfreies ersetzt. |
| Kapitel 7 Diagnostik und Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms | | | | | |
| 31 | Kapitel 7 | - | Als Evidenzgrundlage zu neueren medikamentösen Therapien dienten fast ausschließlich Zeitschriften-publikationen. Die | Das IQWiG hat bereits vor gut 10 Jahren aufgezeigt, dass die AMNOG-Dossiers mit den Studienberichten zu neuen Arzneimitteln deutlich mehr Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen enthalten als Zeitschriftenpublikationen (Wieseler et al., 2012; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22214759/; Köhler et al., 2015; | Die IQWIG- und G-BA Bewertungen sind Teil des AMNOG-Prozesses zur Preisfindung. Die Leitlinie spiegelt nach Evidenzbewertung in erster Linie den klinischen Nutzen aus Sicht der Fachexperten wieder.<br><br>Unabhängig davon sind die Experten der PCa-Leitlinie in den AMNOG Prozess als medizinische Fachexperten |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Leitliniengruppe sollte die AMNOG-Bewertungen auf der G-BA-Website heranziehen, weil die dort verfügbaren Dossiers der Hersteller viele ansonsten unpublizierte Daten enthalten | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25722024/). Auch andere Forschergruppen fanden, dass regulatorische Dokumente die bessere Informationsquelle sind – insbesondere zur Beurteilung von unerwünschten Ereignissen neuer Onkologika (Paludan-Müller et al., 2021, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33827569/). | involviert, so dass die IQWIG-Bewertungen und Dossiers zu den einzelnen Medikamenten bekannt sind.<br>Der Vorschlag, die Daten des AMNOG-Prozesses zu nutzen, werden wir in der nächsten Version ausdrücklich berücksichtigen. |
| Kapitel 7.1 Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs | | | | | |
| 32 | 7.1 / S. 209 /<br>**Tabelle 20** | Tabelle 20: Risikoeinstellung eines biochemischen Rezidivs (nach EAU 2024, eigene Übersetzung) | Tabelle 20: Risikoeinteilung eines biochemischen Rezidivs (nach EAU 2024, eigene Übersetzung) | Wortkorrektur | Die Wortkorrektur wurde übernommen. |
| Kapitel 7.3 Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC) | | | | | |
| 33 | 7.3 / S. 230<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlungen 7.30 a-e und 7.31 a-f** | Der nachfolgende Absatz fasst die Datenlage für die Kombinationen aus ADT und den Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalwegs (Apalutamid und Enzalutamid) oder Ab-irateron bzw. die Dreifach-Kombination ADT, den ARPI Darolutamid oder Abirateron, und Docetaxel (Tripeltherapie) beim mHSPC zusammen. Eine Übersicht in Form eines | Der nachfolgende Absatz fasst die Datenlage für die Kombinationen aus ADT und den Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalwegs (Apalutamid und Enzalutamid und Darolutamid) oder Ab-irateron bzw. die Dreifach-Kombination ADT, den ARPI Darolutamid oder Abirateron, und Docetaxel (Tripeltherapie) beim mHSPC zusammen. Eine Übersicht in | Ergänzung von Darolutamid in den Aufzählungen. | Darolutamid wurde in den Aufzählungen ergänzt. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Flussdiagramms findet sich in der Abbildung 7. Die Empfehlungen beruhen auf den jeweiligen Zulassungsstudien und den daraus resultierenden Zulassungstexten (außer ADT, Abirateron und Docetaxel, da in Europa nicht zugelassen); diese berücksichti-gen die eingeschlossenen Patientenpopulationen, die sich in den Studien teils unterschieden und deshalb nachfolgend jeweils detailliert dargestellt werden. | Form eines Flussdiagramms findet sich in der Abbildung 7. Die Empfehlungen beruhen auf den jeweiligen Zulassungsstudien und den daraus resultierenden Zulassungstexten (außer ADT, Abirateron und Docetaxel [Tripletherapie] sowie ADT + Darolutamid, da in Europa nicht zugelassen); diese berücksichtigen die eingeschlossenen Patientenpopulationen, die sich in den Studien teils unterschieden und deshalb nachfolgend jeweils detailliert dargestellt werden. | | |
| 34 | 7.3 / S. 230<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlungen 7.30 a-e und 7.31 a-f** | Der nachfolgende Absatz fasst die Datenlage für die Kombinationen aus ADT und den Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalwegs (Apalutamid und Enzalutamid) oder Abirateron bzw. die Dreifach-Kombination ADT, den ARPI Darolutamid oder Abirateron, und Docetaxel | Der nachfolgende Absatz fasst die Datenlage für die Kombinationen aus ADT und den Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalwegs (Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid) oder Abirateron bzw. die Dreifach-Kombination ADT, den ARPI Darolutamid oder Abirateron, und Docetaxel | Konsistente Vervollständigung durch Aufnahme von Darolutamid in der Aufzählung entsprechend der Empfehlung 7.30 b.) | Darolutamid wurde in der Aufzählung ergänzt. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | (Tripeltherapie) beim mHSPC zusammen. | (Tripeltherapie) beim mHSPC zusammen. | | |
| 35 | 7.3 / S. 231<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlungen 7.30 a-e und 7.31 a-f** | Die Empfehlungen richten sich entsprechend der Einschlusskriterien der zulassungsrelevanten Studien an Patienten mit ECOG 0-1 (Einschlusskriterium bzw. sehr wenige Patienten mit ECOG 2 eingeschlossen, z. B. LATITUDE [914] : 40/1199 (3,3 %) Patienten). | Die Empfehlungen richten sich entsprechend der Einschlusskriterien der zulassungsrelevanten Studien an Patienten mit ECOG 0-1 (Einschlusskriterium bzw. sehr wenige Patienten mit ECOG 2 eingeschlossen, z. B. LATITUDE [914] : 40/1199 (3,3 %) Patienten, ARANOTE [924]: 20/669 (3%) Patienten). | ARANOTE schloss als einzige Studie, welche eine ARI-Dublett-Therapie prüfte, ebenfalls Patienten mit ECOG-Stadium 2 ein. Saad et al. 2024, Referenz [924] | Die Information wurde im Hintergrundtext wie folgt ergänzt: „Die Empfehlungen richten sich entsprechend der Einschlusskriterien der zulassungsrelevanten Studien an Patienten mit ECOG 0-1 (Einschlusskriterium bzw. sehr wenige Patienten mit ECOG 2 eingeschlossen, z. B. LATITUDE [947]: 40/1199 (3,3 %) Patienten, ARANOTE [Saad, F et al. 2024]: 20/669 (3%) Patienten).“ |
| 36 | 7.3 / S. 237<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlungen 7.30 b und 7.31 c (ADT + Darolutamid)** | Für das Gesamtüberleben bestand ein numerischer Vorteil für Darolutamid gegenüber Placebo, jedoch ohne statistische Signifikanz (HR 0,81, 95 % KI 0,59-1,12). | Für das Gesamtüberleben konnte in diesem Datenschnitt kein Vorteil im OS gezeigt werden (HR 0,81, 95 % KI 0,59-1,12). Am Ende des Abschnitts Text ergänzen: Zudem ist die Repräsentativität des Patientenkollektivs hinsichtlich der ethnischen Verteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten und die Übertragbarkeit auf die Gesundheitsversorgung in Deutschland fraglich. | Eine Interpretation des Gesamtüberlebens ohne Erreichen eines statistisch vordefinierten Wertes (im Falle von ARANOTE sind 163 der vordefinierten 180 Ereignisse erreicht), sollte vermieden werden. Im Fall von ARCHES für die LL 2021 folgende Formulierung gewählt:<br>*Nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,4 Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Enzalutamid + AD für den primären Studienendpunkt rPFS. Ein Vorteil im OS konnte in diesem Datenschnitt (14. Oktober 2018) nicht gezeigt werden (HR 0,81; 95 % KI 0,53-1,25)*<br>Somit sollte auch für ARANOTE die Formulierung “ein Vorteil im OS konnte in diesem Datenschnitt nicht gezeigt werden.” gewählt werden.<br>Insbesondere vor dem Hintergrund dessen, dass für ARANOTE trotz 25 m Follow-Up und schon 163 der 180 kalkulierten Fälle für das OS lediglich ein numerischer und kein signifikanter Vorteil vorliegt, sollte hier eine vorsichtige Formulierung gewählt werden. | Die Formulierung zum Gesamtüberleben wurde wie folgt angepasst: „Für das Gesamtüberleben konnte in diesem Datenschnitt kein Vorteil im OS gezeigt werden ~~Für das Gesamtüberleben bestand ein numerischer Vorteil für Darolutamid gegenüber Placebo, jedoch ohne statistische Signifikanz~~ (HR 0,81, 95 % KI 0,59-1,12).“<br>Die ethnische Verteilung war bisher nicht Gegenstand gesonderter Betrachtungen. Es ist der Leitliniengruppe bewusst, dass es in zahlreichen Studien zumindest in Subgruppenanalysen erhebliche Unterschiede gibt, auch wenn man die Region betrachtet, wo die Studien durchgeführt wurden. Es erscheint deshalb aber nicht angemessen, die „Repräsentativität“ der Ergebnisse für einzelne Subtanzen in Frage zu stellen. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Hinsichtlich der Repräsentativität der Studienpopulation und damit auch der Ergebnisse der ARANOTE für Deutschland lässt sich folgendes feststellen: Bei der Auswahl der Studienzentren sind wenige westeuropäische/nordamerikanische Länder enthalten, jedoch Länder mit Barrieren zur Gesundheitsversorgung für die breite Masse der Bevölkerung (nach Zahl der Patienten sortiert v.a. Brasilien, Indien, China, Russland, Lettland, Litauen, Ukraine). Zudem ist die ethnische Zugehörigkeit (die das Ansprechen auf die jeweilige Therapie und damit die Prognose entscheidend beeinflusst) nicht repräsentativ für Deutschland (ca. 32% der Patienten sind asiatischer Herkunft und ca. 10% der Patienten Schwarze). | |
| Kapitel 7.4.2.1 Therapie des mCRPC bei Nachweis einer BRCA1 2-Mutation | | | | | |
| 37 | 7.4.2.1/S. 259 f.<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlungen 7.44 und 7.45** | In der Analyse der Gesamtüberlebenszeit für die Gesamtpopulation zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 0,89; 95 % KI 0,69-1,14). In der HRR-defizienten Kohorte war das mediane Gesamtüberleben im Talazoparib-Arm nicht erreicht vs. 33,7 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,69; p=0,07). Die HR für Patienten mit BRCA1/2- Mutationen lag bei 0,61 (p=0,16), für HRR-defiziente Patienten ohne BRCA1/BRCA2- | Zum finale Datenschnitt (Sept 3, 2024) der nicht-selektionierten Patienten (Kohorte 1) waren 211 Patienten (52%) im TALA + ENZA Arm und 243 Patienten (60%) im PBO + ENZA Arm verstorben; das mediane Follow-up betrug jeweils 52.5 und 53.0 Monate. Das Hazard Ratio (HR) für OS mit TALA + ENZA vs PBO + ENZA betrug 0.796 (95% CI, 0.661–0.958; 2-sided P=0.0155); das mediane OS (95% CI) lag bei 45.8 Monaten (39.4–50.8) vs 37.0 Monate (34.1–40.4 Monate). In präspezifizierten | Auf dem ASCO GU 2025 wurden die finalen Overall Survival Daten (OS) der Kohorte mit nicht-selektionierten Patienten (Kohorte 1) vorgestellt, ebenso die finalen OS Daten der Patienten mit HRR-Mutationen (Kohorte 2). Ich bitte um Aktualisierung der bislang enthaltenen Interim-OS-Daten durch die finalen OS-Daten.<br>*Agarwal et al. Final overall survival (OS) with talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) as first-line treatment in unselected patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the phase 3 TALAPRO-2 trial.*<br>*J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 5; abstr LBA18). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.LBA18*<br>*slides presented at ASCO Genitourinary Cancers Symposium, 2025.*<br>*Fizazi et al. Final overall survival (OS) with talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with homologous recombination repair (HRR)-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the phase 3 TALAPRO-2 trial.*<br>*J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 5; abstr LBA141).* | Dieser Teil der Leitlinie wurde nur punktuell aufgrund aktueller Studiendaten ergänzt. Zum Zeitpunkt der Leitlinienkonferenz lagen die hier zitierten Daten nicht vor und konnten dem entsprechend nicht berücksichtigt werden. Eine entsprechende Änderung setzt eine Vollpublikation voraus. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Mutationen bei 0,66 (p=0,11).“ | Subgruppen Analysen betrug das OS für TALA + ENZA vs PBO + ENZA in Patienten mit HRR-Defizienz (n=169; HR, 0.549; 95% CI, 0.364–0.826; P=0.0035) oder für Patienten mit HRR–non-deficient/unknown Mutationsstatus (n=636; HR, 0.878; 95% CI, 0.713–1.080; P=0.218). In explorativen Analysen bei Patienten für die Ergebnisse sowohl aus der Testung von Tumorgewebe als auch aus der Testung von cirkulierender Tumor DNA (ctDNA) vorlagen, favorisierten die OS-Ergebnisse TALA + ENZA vs PBO + ENZA in Patienten ohne BRCA1/2-Alteration (n=439; HR, 0.749; 95% CI, 0.582–0.963; P=0.024) und in Patienten ohne HRR-Alteration (n=314; HR, 0.782; 95% CI, 0.582–1.050; P=0.101).<br><br>Zum finale Datenschnitt (Sept 3, 2024) der Patienten mit HRR-Mutation (Kohorte 2) waren 93 Patienten (46%) im TALA + ENZA Arm | *DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.LBA141*<br><br>*Poster Bd# D15 presented at ASCO GU Genitourinary Cancers Symposium, 2025* | |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | und 126 Patienten (63%) im PBO +ENZA Arm verstorben; das mediane Follow-up betrug jeweils 44.2 and 44.4 Monate. Das Hazard ratio (HR) für OS mit TALA + ENZA vs PBO + ENZA betrug 0.622 (95% CI, 0.475–0.814; 2-sided P=0.0005); das mediane OS (95% CI) lag bei 45.1 Monaten (35.4–not reached) vs 31.1 Monaten (27.3–35.4 Monate). In explorativen Analysen favorisierte das OS TALA + ENZA vs PBO + ENZA bei Patienten mit BRCA1/2 Alteration (n=155; HR, 0.497; 95% CI, 0.318–0.776; P=0.0017) und bei HRR mutierten Patienten, die eine nicht-BRCA1/2-Mutation aufwiesen (n=244; HR, 0.727; 95% CI, 0.516–1.024; P=0.0665). | | |
| Kapitel 7.4.2.4 Therapie des mCRPC in Abhängigkeit von Vortherapien | | | | | |
| 38 | 7.4.2.4 / S. 266<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.51** | Die Zulassung beschränkt sich auf die Behandlung von Patienten mit mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie | Ergänzung: Die FDA hat die Zulassung inzwischen erweitert für die Behandlung von Patienten mit mCRPC, die zuvor nur mittels Inhibition des AR-Signalwegs behandelt wurden. | FDA expands Pluvicto's metastatic castration-resistant prostate cancer indication<br>https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-pluvictos-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-indication | Zum aktuellen Zeitpunkt liegt keine entsprechende Zulassung vor. Insofern bleibt eine evtl. europäische Zulassung abzuwarten. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | behandelt wurden (siehe Empfehlung 7.52). | Eine entsprechende, europäische Zulassung ist zu erwarten. | | |
| 39 | 7.4.2.4 / S. 269<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.52** | Die Therapie in der Zulassungsstudie bestand aus vier Infusionen mit einer Standardaktivität von 7,4 GBq im Abstand von 6 Wochen. Zwei zusätzliche Infusionen waren möglich. | Die Therapie in der Vision Zulassungsstudie bestand aus sechs Infusionen mit einer Standardaktivität von 7,4 GBq im Abstand von 6 Wochen. Zur Weiterbehandlung nach vier Zyklen mussten die Kriterien Ansprechen, Resterkrankung und gute Verträglichkeit erfüllt sein. | Pluvicto® Fachinformation März 2024, V002.1, Seite 5:<br>*Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*<br>*VISION*<br>Die Wirksamkeit von Pluvicto bei Patienten mit einem progredienten, PSMA-positiven mCRPC wurde im Rahmen der randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie VISION beurteilt. Achthunderteinunddreißig (N = 831) erwachsene Patienten wurden randomisiert (2:1) und erhielten entweder Pluvicto 7 400 MBq alle 6 Wochen mit insgesamt bis zu 6 Dosen plus bestmögliche Standardversorgung (BSoC) (N = 551) oder BSoC allein (N = 280). Patienten, die 4 Dosen Pluvicto erhalten hatten, wurden auf Anzeichen für ein Ansprechen, Anzeichen einer Resterkrankung und im Hinblick auf die Verträglichkeit erneut untersucht und konnten nach Ermessen des Arztes bis zu 2 weitere Dosen erhalten. | Der bestehende Hintergrundtext widerspricht nicht dem Text der Fachinformation bzw. den hier gemachten Ausführungen. Insofern scheint eine Anpassung nicht zwingend erforderlich. |
| 40 | 7.4.2.4 / S. 269<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.52** | Voraussetzung für den Einsatz von 177Lu-PSMA-617 ist die qualitätsgesicherte PSMA-PET [1019], [302], [1020]. Die Einhaltung der Qualitätskriterien ist kritisch für die Indikation zum Einsatz von 177Lu-PSMA-617 [1012]. | Voraussetzung für den Einsatz von Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan ist die qualitätsgesicherte PSMA-PET [1019], [302], [1020]. Sollte eine PSMA-PET nicht verfügbar sein, kann alternativ auch eine SPECT zur Feststellung der PSMA-Positivität genutzt werden.<br>Die Einhaltung der Qualitätskriterien ist kritisch für die | Pluvicto® Fachinformation März 2024, V002.1, Seite 5:<br>*Identifikation von Patienten*<br>Die Identifikation von Patienten für die Behandlung sollte mittels PSMA-Bildgebung erfolgen. | Der Hintergrundtext wird an anderer Stelle im gleichen Kapitel (7.4.2.4) angepasst, siehe Kommentar Nr. 42 |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Indikation zum Einsatz von Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan [1012]. | | |
| 41 | 7.4.3 / S.269<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.52** | Textstelle (S.269) (und nachfolgend)<br>Voraussetzung für den Einsatz von 177Lu-PSMA-617 ist die qualitätsgesicherte PSMA-PET [1019], [302], [1020]. Die Einhaltung der Qualitätskriterien ist kritisch für die Indikation zum Einsatz von 177Lu-PSMA-617 [1012]. | Textstelle (S.269) (und nachfolgend)<br>Voraussetzung für den Einsatz von 177Lu-PSMA-617 ist eine qualitätsgesicherte PSMA-Bildgebung (PSMA-PET oder alternativ 99mTc-PSMA SPECT/Szintigraphie) [1019], [302], [1020]. Die Einhaltung der Qualitätskriterien ist kritisch für die Indikation zum Einsatz von 177Lu-PSMA-617 [1012] | Eine PSMA-gerichtete Therapie ist nur bei Tumorläsionen wirksam, die eine ausreichende Expression des Zielrezeptors auf der Oberfläche tragen. Nach gültiger EANM/SNMMI Leitlinie soll das Muster der PSMA-Expression im Tumor mittels molekularer Bildgebung (bevorzugt: 68 Ga/18F-PSMA PET; alternativ: 99mTc-PSMA SPECT/Szintigraphie) zusammen mit einer konventionellen Vergleichsuntersuchung (z. B. CT, MRI oder Knochenscan) untersucht werden, um einen relevanten Anteil an PSMA-negativen Lymphknoten oder viszeralen Metastasen oder aktiven/lytischen Knochenläsionen auszuschließen (Kratochwil C et al. 2023).<br>Wie gezeigt werden konnte, eignet sich die 99mTc-PSMA Bildgebung für die Beurteilung der Eignung eines fortgeschrittenen mCRPC Patienten für eine 177Lu-PSMA-Therapie (Cook et al. 2023, Derlin et al. 2025). Derlin und Kollegen untersuchten den Tracer 99mTc-Trofolastat (99mTc-MIP-1404). Ziel war es, die diagnostische Genauigkeit und den prädiktiven Wert von 99mTc-Trofolastat SPECT bei Patienten zu bestimmen, die sich einem Baseline-Staging unterziehen und bei denen die Eignung für eine PSMA-gerichtete Radioligandentherapie (RLT) bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) geprüft wird (n=35). Die Autoren analysierten die Daten von 46 Patienten, die sich einer planaren 99mTc-Trofolasta Szintigraphie und einem SPECT/CT unterzogen, um das Staging und die Eignung für eine 177Lu-PSMA-RLT zu beurteilen. Die Autoren bewerteten die Bildqualität der 99mTc-Trofolastat Scans in 98 % der Fälle als ausgezeichnet. Die Bildgebungsergebnisse stimmten bei 206/210 Lokalisierungen überein und zeigten eine nahezu perfekte Übereinstimmung mit 177Lu-PSMA-Scans (Kappa, 0,957 [95% CI, 0,916 bis 0,999]). Eine Aufnahmeintensität, die höher war als die der Leber, | Dieser Abschnitt der Leitlinie war nicht Gegenstand der Aktualisierung zu Version 8. Eine Anpassung der Empfehlung 7.58 setzt eine Evidenzbewertung voraus, die ggf. bei einer späteren Aktualisierung erfolgen kann.<br>Ansonsten sind die hier vorgeschlagenen Änderungen bereits an anderer Stelle beantwortet worden. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | identifizierte Responder (P=0,0115) und war mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben assoziiert (Median, 146 vs. 96 Tage; Hazard Ratio für Progression, 0,3838 [95% CI, 0,1721 bis 0,8556]; P=0,0192). In der multivariablen Analyse erwies sich die 99mTc-Trofolastat-Aufnahme, die höher war als die der Leber, als unabhängiger Prädiktor für das Ansprechen auf die Behandlung (OR 12,37 [95% CI, 1,613 bis 203,3]; P=0,0319). Aus diesen Ergebnissen schlossen die Autoren, dass die 99mTc-Trofolastat-Bildgebung für die Beurteilung der Eignung für eine RLT bei fortgeschrittenen mCRPC-Patienten geeignet ist. Insbesondere die prätherapeutische Aufnahmeintensität ist prädiktiv für das Ansprechen auf die 177Lu-PSMA-RLT.<br><br>99mTc-Trofolastat ist im Vereinigtem Königreich (Produktname RoTecPSMA) u.a. in dieser Indikation zugelassen. RoTecPSMA UK SmPC<br><br>Zugelassene Indikation:<br><br>RoTecPSMA, after radiolabelling with sodium pertechnetate (99mTc) solution, is indicated for the detection of prostate specific membrane antigen (PSMA)-positive lesions with single photon emission computed tomography (SPECT) in adults with prostate cancer (PCa) in the following clinical settings:<br><br>· Primary staging of patients with high-risk PCa prior to primary curative therapy,<br><br>· Suspected PCa recurrence in patients with increasing levels of serum prostate-specific antigen (PSA) after primary curative therapy,<br><br>· Selection of patients with metastatic PCa for whom PSMA-targeted therapy is indicated.<br><br>Zum Zeitpunkt der Konsultation von Version 8.0 der Leitlinie ist 99mTc-Trofolaststst noch nicht in Deutschland zugelassen aber die Zulassung ist beantragt.<br><br>Laut der Fachinformation (SmPC) für Pluvicto sollen Patienten anhand einer PSMA-Bildgebung für die Behandlung ausgewählt werden. Die Fachinformation | |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | schreibt keine spezifische Bildgebungsmodalität vor (PET oder SPECT).<br><br>Referenzen:<br><br>Kratochwil C et al. (2023). Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (177Lu-PSMA-RLT). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 50(9):2830-2845.<br><br>Cook G et al. (2023). Eligibility for 177Lu-PSMA therapy depends on the choice of companion diagnostic tracer: a comparison of 68Ga-PSMA-11 and 99mTc-MIP-1404 in metastatic castrate resistant prostate cancer: 68Ga-PSMA-11 & 99mTc-MIP-1404 comparison. J Nucl Med. 64(2):227-231.<br><br>Derlin T et al. (2025). 99mTc-MIP-1404 SPECT/CT Companion Diagnostic for 177Lu-PSMA Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med. 66(3):366-372. | |
| 42 | 7.4.2.4 / S. 270<br><br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.52** | Zur Patientenselektion vor der Therapie mittels PET empfehlen sich die Kriterien aus der Zulassungsstudie für Lutetium(177Lu) Vipivotidtetraxetan (VISION) bei Einsatz von 68Ga-PSMA-11 [1019] bzw. die Kriterien der Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE) Version 2 bei Einsatz von diagnostischen mit F18-markierten PSMA-Liganden [302].<br>… | *Ergänzung des letzten Satzes vom 1. Absatz:*<br><br>Zur Patientenselektion vor der Therapie mittels PET empfehlen sich die Kriterien aus der Zulassungsstudie für Lutetium(177Lu) Vipivotidtetraxetan (VISION) bei Einsatz von 68Ga-PSMA-11 [1019] bzw. die Kriterien der Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE) Version 2 bei Einsatz von diagnostischen mit F18-markierten PSMA-Liganden [302]. Sollte eine PSMA-PET nicht verfügbar bzw. nur unter | *Derlin T et al. (2025). 99mTc-MIP-1404 SPECT/CT Companion Diagnostic for 177Lu-PSMA Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med. 66(3):366-372.* | Die hier vorgeschlagene Änderung wurde wie folgt übernommen:<br><br>[…] Einsatz von diagnostischen mit F18-markierten PSMA-Liganden [302]. Wenn eine PSMA-PET nicht verfügbar ~~bzw. nur unter Inkaufnahme langer Wartezeiten durchführbar~~ ist, kommt eine PSMA-Bildgebung mittels Tc-99m ~~markierte~~ PSMA-SPECT/CT in Betracht. Hierbei ist der Mindeststandard die Durchführung einer SPECT/CT (Kopf bis proximaler Oberschenkel). |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Inkaufnahme langer Wartezeiten durchführbar sein, kann eine PSMA-Bildgebung mittels Tc-99m markierte PSMA-SPECT/CT durchgeführt werden. Hierbei ist der Mindeststandard die Durchführung einer SPECT/CT (Kopf bis proximaler Oberschenkel). | | |
| 43 | 7.4.2.4 / S. 270<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.52** | In VISION und TheraP haben Patienten mit einer hohen Standard Uptake Value (SUV) im PSMA-PET CT ein besseres Ansprechen. Dabei versteht man unter SUV ein semiquantitatives Maß für die Tracer-Aufnahme in einer Region von Interesse (ROI) [1312]. Zur Patientenselektion vor der Therapie mittels PET empfehlen sich die Kriterien aus der Zulassungsstudie für Lutetium(177Lu)vipivotidtetraxetan (VISION) bei Einsatz von 68Ga-PSMA11 [1319] bzw. die Kriterien der Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE) Version 2 bei Einsatz von diagnostischen mit F18-markierten | In VISION und TheraP haben Patienten mit einer hohen Standard Uptake Value (SUV) im PSMA-PET CT ein besseres Ansprechen, was diese Patienten zu Kandidaten für Lutetium(177Lu)vipivotidtetraxetan gegenüber Cabazitaxel macht. Dabei versteht man unter SUV ein semiquantitatives Maß für die Tracer-Aufnahme in einer Region von Interesse (ROI) [1312]. Zur Patientenselektion vor der Therapie mittels PET empfehlen sich die Kriterien aus der Zulassungsstudie für Lutetium(177Lu)vipivotidtetraxetan (VISION) bei Einsatz von 68Ga-PSMA11 [1319] bzw. die Kriterien der Prostate | Die Phase II Studie TheraP zeigt in allen Endpunkten außer dem Gesamtüberleben einen Vorteil für PSMA positive Patienten gegenüber Cabazitaxel. Die PSMA Positivität sollte daher in der Therapieentscheidung hervorgehoben werden. | Dieser Abschnitt der Leitlinie war nicht Gegenstand der Aktualisierung zu Version 8. Bereits bei der Aktualisierung zu Version 7 hat sich die Leitliniengruppe entschieden, die Formulierung in der bestehenden Form zu belassen. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | PSMA-Liganden [1320]. | Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE) Version 2 bei Einsatz von diagnostischen mit F18-markierten PSMA-Liganden [1320]. | | |
| 44 | 7.4.2.4 / S. 270<br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.52** | In TheraP lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei 33 % und signifikant niedriger als im Cabazitaxel-Arm (53 %). | In TheraP lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei 33 % und signifikant niedriger als im Cabazitaxel-Arm (53 %). Das PSA-Ansprechen war unter 177Lu-PSMA-617 im Vergleich zu Cabazitaxel um 29% höher. Die radiologische Ansprechrate lag bei 49 % vs 24% zugunsten von 177Lu-PSMA. Insbesondere hinsichtlich der Lebensqualität war 177Lu-PSMA-617 in allen patientenrelevanten Endpunkten überlegen und führte zu einem besseren Gesundheitszustand unter Therapie. | Insbesondere sollten die Daten aus der TheraP im Hinblick auf Lebensqualität, AEs, PSA-Ansprechen, PFS berücksichtigt werden.<br>PSA responses were more frequent among men in the [¹77Lu]Lu-PSMA-617 group than in the cabazitaxel group (65 vs 37 PSA responses; 66% vs 37% by intention to treat; difference 29% (95% CI 16–42; p<0·0001; and 66% vs 44% by treatment received; difference 23% [9–37]; p=0·0016). Grade 3–4 adverse events occurred in 32 (33%) of 98 men in the [¹77Lu]Lu-PSMA-617 group versus 45 (53%) of 85 men in the cabazitaxel group. No deaths were attributed to [¹77Lu]Lu-PSMA-617.<br>In 78 men with measurable disease by RECIST criteria at baseline, the objective response rate was greater in men in the [¹77Lu]Lu-PSMA-617 group (49% [95% CI 33–65] vs 24% [11–38]; relative risk [RR] 2·12 [95% CI 1·10–4·08]; p=0·019; appendix p 7). No patient-reported outcomes were better for cabazitaxel than for [¹77Lu]Lu-PSMA-617 (appendix pp 9–12, 29–31). Deterioration-free survival for global health status at 6 months was better for men randomly assigned to [¹77Lu]Lu-PSMA-617 (29% [95% CI 21–38] vs 13% [7–21];<br>p=0·0002; appendix p 13). | Dieser Abschnitt der Leitlinie war nicht Gegenstand der Aktualisierung zu Version 8. Bereits bei der Aktualisierung zu Version 7 hat sich die Leitliniengruppe entschieden, die Formulierung in der bestehenden Form zu belassen. |
| 45 | 7.4.2.4 / S. 270<br>**Hintergrundinformationen zu** | Zu beachten sind auch seltene Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz auf dem Boden einer | ~~Zu beachten sind auch seltene Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz auf dem Boden einer~~ | Datenbasierte Angabe der Nephrotoxizität aus der Fachinfo/VISION.<br>Zusätzlich könnte ggf. aus dem Addendum zum IQWIG Bericht folgende Ergänzung zum Nierenversagen (S. | Dieser Abschnitt der Leitlinie war nicht Gegenstand der Aktualisierung zu Version 8. Bereits bei der Aktualisierung zu Version 7 hat sich die Leitliniengruppe entschieden, die Formulierung in der bestehenden Form zu belassen. |

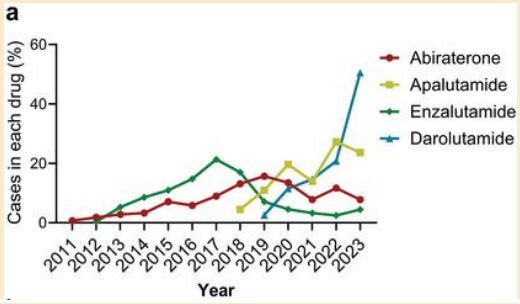
| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Empfehlung 7.52** | Strahleninduzierten Nephropathie nach einer hohen Anzahl an Zyklen einer 177Lu-PSMA Radioligandentherapie | ~~Strahlen-induzierten Nephropathie nach einer hohen Anzahl an Zyklen einer 177Lu-PSMA Radioligandentherapie~~ .<br><br>In der VISION-Studie trat Nephrotoxizität bei Patienten, die Pluvicto plus BSoC erhielten, häufiger auf als bei Patienten unter alleiniger BSoC (alle Grade/Grade 3 bis 4): Kreatinin im Blut erhöht (5,3 %/0,2 %) versus (2,4 %/0,5 %); akute Nierenschädigung (3,6 %/3,0 %) versus (3,9 %/2,4 %); Nierenversagen (0,2 %/0 %) versus (0 %/0 %); und Blut-Harnstoff erhöht (0,2 %/0 %) versus (0 %/0 %). | 19) aufgenommen werden: „Für den Endpunkt Akutes Nierenversagen (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie."<br><br>Alternativ muss die Anzahl der Zyklen und der verwendete Radioligand definiert werden sowie eine entsprechende Referenzierung vorgenommen werden (z.B. zu beachten sind auch seltene Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz auf dem Boden einer Strahlen-induzierten Nephropathie, die nach Gabe einer hohen Anzahl an Zyklen einer 177LuPSMA Radioligandentherapie im Rahmen von Fallserien mit Eigenherstellung auftraten. [1021] | |
| Kapitel 7.7 Bildgebung für das Therapiemonitoring beim mHSPC und mCRPC | | | | | |
| 46 | 7.7 / S. 294<br><br>**Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.76** | In der TITAN-Studie mit Apalutamid war dies bei 52 % der Patienten der Fall [1135], in der ARCHES-Studie mit Enzalutamid bei 67 % der Patienten [944]. | In der TITAN-Studie mit Apalutamid war dies bei 52 % der Patienten mit einem radiografischen Progress der Fall [1135], in der ARCHES-Studie mit Enzalutamid bei 67 % der Patienten mit einem radiografischen Progress. | Um Fehlinterpretation zu vermeiden, schlagen wir vor hier zudem anzugeben auf welche Population (= Patienten mit radiografischem Progress) sich die Prozentzahl bezieht. | Der Vorschlag wurde übernommen. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | |
| Kapitel 7.8.4 Unerwünschte Wirkungen der Hormonentzugstherapie | | | | | |
| 47 | 7.8.4 / S. 307 / **Tabelle 32** | körperliche Aktivität/Sport, Kalzium + Vitamin D, Bisphosphonate bei Osteoporosenachweis | körperliche Aktivität/Sport, Kalzium + Vitamin D, Bisphosphonate oder Denosumab (60 mg, einmal alle 6 Monate) bei Osteoporosenachweis | Zulassung von Prolia® (Denosumab 60 mg, einmal alle 6 Monate) zur „Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. (…) Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Prolia vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen.“(1)<br><br>(1) Fachinformation Prolia® Stand Januar 2025, Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete | Tabelle 32 wurde entsprechend der Supportivleitlinie (Empfehlung 10.34) ergänzt um „RANK-Ligand Antikörper“. |
| Kapitel 7.8.5 Unerwünschte Wirkungen der Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitoren (ARPI) | | | | | |
| 48 | 7.8.5 / S.308 f. **Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.88** | Einige der häufigen unerwünschten Wirkungen von ARPIs sind Veränderungen der Leberwerte, Hypertonie und bei Abirateron Mineralokorikoidüberproduktion mit Hypokaliämie und Ödembildung sowie Steroid-induzierter Diabetes. Andere Nebenwirkungen der ARPis können kardialer Art sein.<br><br>Enzalutamid kann zu Fatigue und Bluthochdruck führen und bei älteren Männern zu Stürzen, Frakturen und kognitiven | Einige der häufigen unerwünschten Wirkungen von ARPIs sind Veränderungen der Leberwerte, Hypertonie und bei Abirateron Mineralokortikoidüberproduktion mit Hypokaliämie und Ödembildung sowie Steroid-induzierter Diabetes. Hyperglykämien wurden unter der Behandlung von Apalutamid und Abirateron beobachtet. Andere Nebenwirkungen der ARPIs/Abirateron können kardialer Art | Aufnahme der Hyperglykämien aus Abschnitt ‚Kardiotoxizität‘, da dieser unseres Erachtens nicht perfekt in den Abschnitt zu den Kardiovaskulären Nebenwirkungen passt. Daher wurde er im allgemeinen Abschnitt 7.8.5 Hintergrundinformationen zu 7.88 hinzugefügt. Ebenso wurde ein Verweis auf diesen Abschnitt bei den AEs kardialer Art gemacht.<br><br>Abänderung des Absatzes zu Enzalutamid: Dieser Absatz erweckt den Anschein, lediglich Enzalutamid würde zu Fatigue, Stürzen, Frakturen, kognitiven Einschränkungen und Krampfanfällen führen. Die aufgeführte Quelle [1208] war auf den experimentellen Vergleich zwischen Enzalutamid und Darolutamid beschränkt, doch führt die Publikation ferner auch die AEs in Form von Fatigue, Stürzen, ‚Mental Impairment Disorders‘ und Krampfanfällen bei der Behandlung mit Apalutamid auf. Des Weiteren wird postuliert, dass zentralnervöse Nebenwirkungen auf eine unterschiedliche Penetration der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen sind. Ein Experiment an Mäusen zeigte ein Brain:Plasma Ratio von 27% bei Enzalutamid, 1,9-3,9% bei Darolutamid und 62% bei Apalutamid. Diese Argumentation erweckt den Anschein, dass | Der Hintergrundtext wurde angepasst. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Einschränkungen. Bei prädisponierten Patienten kann Enzalutamid auch das Risiko von Krampfanfällen erhöhen. Diese zentralnervösen Nebenwirkungen von Enzalutamid werden darauf zurückgeführt, dass für Enzalutamid eine Reduktion des zerebralen Blutflusses in bestimmten Arealen nachgewiesen ist [1208].<br><br>Apalutamid und Darolutamid können zu Hautausschlägen führen. Im Gegensatz zu den beiden anderen ARPIs führt Darolutamid nicht zu Fatigue. Im Allgemeinen ist die Lebensqualität unter diesen Kombinationstherapien jedoch gut [1209], [917], [1210], [1207].<br><br>Nebenwirkungen, die unter Therapie mit den jeweiligen Medikamenten in den zulassungsrelevanten Studien auftraten, sind in den entsprechenden Kapiteln einzeln aufgeführt (Kapitel 7.3, Kapitel 7.4). | sein und werden im Punkt ‚Kardiotoxizität' behandelt.<br><br>Die Behandlung mit ARPIs kann zu Fatigue/Erschöpfungszuständen führen. Es wurden Stürze, Frakturen und kognitive Einschränkungen unter der Behandlung mit Apalutamid und Enzalutamid berichtet. Bei prädisponierten Patienten kann die Behandlung mit Apalutamid und Enzalutamid zu Krampfanfällen führen. Apalutamid und Darolutamid können Hautausschläge verursachen, die im Abschnitt „Unerwünschte Reaktionen der Haut" behandelt werden. Fälle von Hypothyreose wurden bei der Behandlung mit Apalutamid dokumentiert. [928], [929], [931]<br><br>Im Allgemeinen ist die Lebensqualität unter diesen Kombinationstherapien jedoch gut [1207], [917], [1210], [1209] | Apalutamid in einem noch höheren Maße zu zentralnervösen Nebenwirkungen führen kann. Weitere Limitationen der aufgeführten Publikation [1208] sind beispielsweise die Durchführung an einer kleinen Anzahl, junger gesunder Probanden, die eine Einmalgabe von 160mg Enzalutamid oder 300mg Darolutamid (Vgl. zur therapeutischen Dosis von Darolutamid 1200mg/d) erhielten. Dies entspricht nicht der Behandlungsrealität.<br><br>Daher wird vorgeschlagen, die Quelle [1208] nicht als Referenz für die Leitlinie aufzuführen.<br><br>Im Hinblick auf die Fachinformationen/ Produktzusammenfassungen von Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid kann somit die Aussage ‚*Die Behandlung mit ARPIs kann zu Fatigue/Erschöpfungszuständen führen. Es wurden Stürze und kognitive Einschränkungen unter der Behandlung mit Apalutamid und Enzalutamid berichtet. Bei prädisponierten Patienten kann die Behandlung mit Apalutamid und Enzalutamid zu Krampfanfällen führen*' getroffen werden [928], [929], [931].<br><br>Die Fachinformation von Enzalutamid führt die Fatigue und Asthenie als *sehr häufige* AE auf, bei Apalutamid wird *sehr häufig* von Ermüdung berichtet und Darolutamid gibt Fatigue/Erschöpfungszustände ebenfalls als *sehr häufige* Nebenwirkung (hier aufgeschlüsselt für die Behandlung im nmCRPC) an. Da die Begrifflichkeit der Fatigue in Studien unterschiedlich gehandhabt wird und teilweise auch Asthenie und Fatigue separat berichtet werden [918], sollte im Sinne einer Ausgewogenheit bei allen drei ARPIs auf die Fatigue hingewiesen werden.<br><br>Bezugnehmend auf die Aussage der Stürze, Frakturen und kognitiven Einschränkungen bei Enzalutamid und Apalutamid kann hierfür ebenfalls die Fachinformationen herangezogen werden, die bei Apalutamid *sehr häufig* von Stürzen und Fraktur und *häufig* von zerebrovaskulären Erkrankungen berichten. Diese zerebrovaskulären Erkrankungen, einschließlich vaskulärer Enzephalopathien legen nahe, dass auch hier Patienten von kognitiven Einschränkungen | |

<table>
<tr><th>Nr.</th><th>Kapitel / Seite</th><th>Entwurfstext der Leitlinie</th><th>Vorgeschlagene Änderung</th><th>Begründung (mit Literaturangaben)</th><th>Konsentierte Entscheidung & Begründung</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>[Tombal et al, Cancers, 2021]. Nebenwirkungen, die unter Therapie mit den jeweiligen Medikamenten in den zulassungsrelevanten Studien auftraten, sind in den entsprechenden Kapiteln einzeln aufgeführt (Kapitel 7.3, Kapitel 7.4).</td><td>betroffen sind. Enzalutamid berichtet in der Fachinformation ebenfalls häufig von kognitiven Störungen. Des Weiteren ist die Bewertung kognitiver Einschränkungen in klinischen Studien komplex und wird durch uneinheitliche Terminologie und Assessment-Methoden erschwert. Während Enzalutamid-Studien kognitive Nebenwirkungen systematisch als „Adverse Events of Special Interest“ erfassten, wurde dies bei Apalutamid nur in der SPARTAN-Studie untersucht. Die random. Open Label Studie von Ng et al, 2024, untersucht die Präferenz der Verschreiber zwischen Enzalutamid und Apalutamid und zeigt, dass wahrgenommene Unterschiede in den Nebenwirkungen nicht immer durch die ermittelten Daten bestätigt werden können - im Hinblick auf das FACT-Cog Assessment konnten keine Unterschiede gezeigt werden. (Tabelle adaptiert nach Ng et al 10.1016/j.euo.2024.04.001)
<table>
<tr><th rowspan="2">QoL measure on treatment</th><th colspan="2">Mean scores</th><th rowspan="2">Difference (95% CI)</th></tr>
<tr><th>APA</th><th>ENZ</th></tr>
<tr><td>FACT-Cog</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>PCI</td><td>66.94</td><td>65.85</td><td>1.09 (-0.02 to 2.20)</td></tr>
<tr><td>Impact of PCI on QOL</td><td>15.42</td><td>15.29</td><td>0.14 (-0.22 to 0.49)</td></tr>
<tr><td>Comments from others</td><td>15.39</td><td>15.12</td><td>0.27 (0.01 to 0.53)</td></tr>
<tr><td>Perceived cognitive abilities</td><td>24.05</td><td>24.52</td><td>-0.02 (-0.87 to 0.83)</td></tr>
</table>
Krampfanfälle wurden in beiden Fachinformationen (Enzalutamid und Apalutamid) als ausgewählte Nebenwirkung näher beschrieben und zeigten ähnliche Fallzahlen (0,6% bei Enzalutamid zusammenfassend aller RCTs, sowie ebenfalls 0,6% bei Apalutamid (TITAN, SPARTAN) vs. 0,1% respektive 0,2% der Placebogruppe. Daher wird bei prädisponierten Patienten die Empfehlung mit beiden Präparaten nicht empfohlen.<br><br>Ebenfalls wurde die für Apalutamid die Hypothyreose aufgenommen, da diese immerhin als häufige</td><td></td></tr>
</table>

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Nebenwirkung genannt wird und Interventionen wie Schilddrüsenhormonersatztherapie nötig machen kann.<br><br>Des Weiteren wurde auf den Absatz ‚unerwünschte Reaktionen der Haut' verwiesen.<br><br>Letztlich wurde der Absatz zur Lebensqualität vom vorherigen Block getrennt. Direkt anstehend an den Unterpunkt zu Apalutamid/Darolutamid kann dies den Eindruck erwecken, die Quality of Life (QoL) bei der Behandlung mit Enzalutamid (aber auch mit Abirateron) sei signifikant unterschiedlich im Vergleich mit den ARPIs Apalutamid/Darolutamid. Die Publikation von Tombal et al, Cancers, 2021 (https://doi.org/10.3390/cancers13235872 ) die die HRQoL (Health related quality of Life) Tools in den Zulassungsstudien ARCHES, PROSPER; PREVAIL und AFFIRM untersuchte, zeigt dass die Lebensqualität der Patienten, beispielsweise in Bezug auf Schmerzen, symptombezogene Belastungen in frühen und auch fortgeschrittenen Stadien des PCa positiv beeinflusst wurde. Daher wünschen wir hier eine faire Darstellung des Einflusses der ARPIs/Abirateron auf die Lebensqualität.<br><br>Wir möchten die Autoren darauf hinweisen, dass Pharmakovigilanzfälle mit der Häufigkeit der Anwendung, der Nachbeobachtungszeit und der breiteren Zulassung zunehmen.<br>Daher verweisen wir auf die folgende Literatur: Xiao et al, 2024 https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2442514 - eine 13-jährige Pharmakovigilanz-Analyse der FDA Adverse Events Reporting Database. Die Anzahl der Berichte für diese Fälle betrug 62.167 für Abirateron, 13.276 für Apalutamid, 130.333 für Enzalutamid und 3.008 für Darolutamid. Eine fortlaufende Evaluation der Nebenwirkungen ist daher unerlässlich. | |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | |  | |
| 49 | 7.8.5 / S.309<br>**Hintergrund-informationen zu Empfehlung 7.88** | <u>Kardiotoxizität</u><br>Hypertonie kann als Nebenwirkung der Therapie mit Apalutamid, Enzalutamid oder Abirateron häufig auftreten (≥10%), während dieses Risiko bei Darolutamid deutlich geringer zu sein scheint Unter Apalutamid und Abirateron traten außerdem nicht selten Hyperglykämien durch Insulinresistenz auf. | Die häufigste unter ARPIs und Abirateron auftretende kardiovaskuläre Nebenwirkung ist die Hypertonie (>10%). Seltener kommt es zu ischämischen Herzerkrankungen und Arrhythmien (<5%). Mehrere Studien (Conover et al, Hu et al, Bretagne et al, Cone et al) weisen darauf hin, dass bei Patienten im mCRPC Abirateron ein nachteiliges Risikoprofil hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse hat.<br>Beispielsweise hatten Chemotherapie-naive mCRPC Patienten, die mit Abirateron erstmalig behandelt wurden, ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre | Die Kardiotoxizität ist ein hochrelevanter, aber auch komplexer Sachverhalt bei Patienten, die mit ARPIs bzw. Abirateron behandelt werden. Kardiovaskuläre Ereignisse sollten hier differenzierter dargestellt werden und nicht nur auf die Gefäßerkrankung Hypertonie reduziert werden, die zweifelsohne die häufigste kardiovaskuläre NW ist.<br>Die in der Leitlinie gewählte Darstellung der Hypertonie basiert mutmaßlich auf der Datenerhebung mit Stand der ESC-Guidelines 2022.<br>Wie schon oben bei den allgemeinen Hinweisen erwähnt, muss die Dauer und Breite der Zulassung eines Medikamentes bei der Beurteilung der Nebenwirkungen mitbetrachtet werden, da mit zunehmender Verwendung Nebenwirkungen vermehrt auftreten und berichtet werden. So ergeben sich aus den aktuelleren Daten der Studien ARASENS und ARANOTE (2023 bzw. 2024) auch für Darolutamid zu Apalutamid bzw. Enzalutamid vergleichbare Werte hinsichtlich der Hypertonie (>10%). Weitere kardiovaskuläre NW sind sehr selten und heterogen auf die Substanzen verteilt [918], [919], [920]<br>Real World Daten weisen darauf hin, dass Abirateron ein nachteiliges kardiovaskuläres Risikoprofil, insbesondere im Vergleich zu Enzalutamid hat. Folgende Studien wurden hierfür herangezogen:<br>1. Conover MM et al. Prostate. 2023;83:729–39. https://doi.org/10.1002/pros.24510 | Der Hintergrundtext wurde angepasst. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Ereignisse als Patienten, die mit Enzalutamid behandelt wurden; in der Abirateron-Kohorte im Vergleich zur Enzalutamid-Kohorte mit einer kürzeren medianen Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis. Die häufigsten Ereignisse waren Hypertension, ischämische Herzerkrankung sowie Arrhythmien.<br><br>Merseburger et al. Adv Ther (2025) 42:1919–1934 https://doi.org/10.1007/s12325-025-03132-8 | 2. Hu J et al Clin Genitourin Cancer. 2022;20:17–24. https://doi.org/10.1016/j.clgc.2021.08.009<br><br>3. Bretagne M, Let al. Arch Cardiovasc Dis. 2020;113:9–21. https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.09.006.<br><br>4. Cone EB, et al. EClinical- Medicine. 2021;36:100887. https://doi.org/10.1016/j. eclinm.2021.100887<br><br>Der Satz zur Hyperglykämie ist zwar fachlich richtig, passt aber unseres Erachtens nicht unbedingt perfekt in den Abschnitt zu den Kardiovaskulären Nebenwirkungen Daher wurde er im allgemeinen Abschnitt 7.8.5 Hintergrundinformationen zu 7.88 hinzugefügt. | |
| Kapitel 8 Rehabilitation | | | | | |
| 50 | | | Patienten mit Prostatakarzinom sollten präoperativ eine physiotherapeutisch angeleitetes Beckenbodentraining erhalten, um das Risiko einer postoperativen Harninkontinenz zu reduzieren. | Die aktuelle Evidenzlage zeigt übereinstimmend, dass präoperative physiotherapeutische Interventionen, insbesondere Beckenbodentraining, zu einer signifikanten Reduktion der postoperativen Harninkontinenz bei Patienten mit Prostatakarzinom beitragen. Der Effekt ist besonders in den ersten drei Monaten nach radikaler Prostatektomie ausgeprägt, einer Phase, in der Inkontinenz für die Lebensqualität der Patienten besonders belastend ist.<br><br>Mehrere systematische Reviews und Metaanalysen belegen die Wirksamkeit multimodaler präoperativer Rehabilitationsansätze (Prähabilitation), wobei sich physiotherapeutisches Beckenbodentraining als zentraler Bestandteil erwiesen hat (Teanor et al., 2017; Peterson et al., 2022). Goonewardene et al. (2018) sowie Chang et al. (2016) zeigen darüber hinaus, dass bereits präoperatives Beckenbodentraining – im | Das Thema postoperative Harninkontinenz ist derzeit in Kapitel 8 abgebildet. Dieses Kapitel die zugehörigen Empfehlungen waren nicht Gegenstand der Leitlinienaktualisierung zu Version 8. Insofern bitten wir um Verständnis, dass Änderungen in diesem Kapitel einer späteren Leitlinienversion mit entsprechender Evidenzrecherche und -bewertung vorbehalten bleiben müssen. |

| Nr. | Kapitel / Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung | Begründung (mit Literaturangaben) | Konsentierte Entscheidung & Begründung |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Vergleich zu postoperativ initiierten Maßnahmen oder keiner Intervention – die frühe Kontinenz signifikant verbessert.<br><br>Die Implementierung dieser Maßnahme in die präoperative Versorgung könnte zur Optimierung funktioneller Outcomes und zur Steigerung der Lebensqualität betroffener Patienten beitragen. Vor dem Hintergrund der einheitlich positiven Studienlage erscheint eine Empfehlung zur präoperativen physiotherapeutischen Intervention gerechtfertigt.<br><br>Teanor C, Kyaw T, Donnelly M. An international review and meta-analysis of prehabilitation compared to usual care for cancer patients. Epub. 2017. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900822/<br><br>Peterson C, Roberts C, Kozlovskaia M, Nahon I, Schubach K, Sara S, Sayner AM, De Abreu Lourenco R, Turner M, Chan RJ, Lam T, Woo H, Toohey K. The Effects of Multimodal Prehabilitation Interventions in Men Affected by Prostate Cancer on Physical, Clinical and Patient Reported Outcome Measures: A Systematic Review. Semin Oncol Nurs. 2022;38(5):151333. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35999090/<br><br>Goonewardene SS, Gillatt D, Persad R. A systematic review of PFE pre-prostatectomy. J Robot Surg. 2018;12(3):437-400. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29564692/<br><br>Chang J, Lam V, Patel MI. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2016;69(3):460-7. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610857/ | |

# Inhalt

Anhang zum Leitlinienreport (S3-Leitlinie Prostatakarzinom – Version 8) ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
Rechercheübersicht ..... 201
Leitliniensuche ..... 201
Suchen in den Datenbanken ..... 201
Orientierende Suchen ..... 202
Details Schlüsselfragen ..... 203
Details Recherchen ..... 207
1. AG Aktive Überwachung ..... 207
2. AG Bildgebung ..... 210
3. AG Brachytherapie ..... 216
4. AG Früherkennung, Stadieneinteilung & Staging ..... 221
5. AG Pathologie ..... 240
6. AG Perkutane Strahlentherapie ..... 254
7. AG Radikale Prostatektomie ..... 269
8. Übergreifende Suche ..... 274
Evidenztabellen ..... 281
1. Aktive Überwachung ..... 281
2. Bildgebung ..... 314
3. Brachytherapie ..... 320
4. Früherkennung, Stadieneinteilung & Staging ..... 357
5. Pathologie ..... 428
6. Weitere ..... 448

7. Perkutane Strahlentherapie .....539
8. Radikale Prostatektomie.....624
Zusatzinformation .....673

# 1. Rechercheübersicht

# 2. Leitliniensuche

AG Aktive Überwachung

Eine Suche (Juli 2024) zur Aktiven Überwachung und den Themenbereichen Abbruchkriterien, Monitoring, Rebiopsie und Folgeoptionen.

# 3. Suchen in den Datenbanken

Insgesamt wurden 27 Schlüsselfragen definiert, die in 15 Suchen nach Übersichtsarbeiten beantwortet worden. Für sechs Suchen erfolgte eine ergänzende RCT-Suche. Insgesamt wurden 94 Studien (systematische Übersichtsarbeiten und RCTs) extrahiert und bewertet.

| AG | Anzahl Schlüssel-fragen | Anzahl Suchen | Anzahl zu screenender Titel-Abstracts<br><br>Übersichtsarbeiten | Anzahl eingeschlossene Treffer.<br><br>Übersichtsarbeiten | Ergänzende RCT-Suche | Anzahl zu screenender Titel-Abstracts<br><br>RCTs | Anzahl eingeschlossene Treffer<br><br>RCTs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Aktive Überwachung** | 1 | 1 | 25 | 1 | nein | | |
| **Bildgebung** | 1 | 1 | 282 | 4 | nein | | |
| **Brachytherapie** | 3 | 1 | 102 | 1 | ja | 522 | 0 |
| **Früherkennung, Stadien-einteilung & Staging** | 9 | 4 | | | | | |
| | | Biopsie<br>*(1 Schlüsselfrage)* | 211 | 9 | ja | 880 | 4 |
| | | MRT<br>*(3 Schlüsselfragen)* | 467 | 5 | nein | | |
| | | PSMA PET-CT<br>*(2 Schlüsselfragen)* | 121 | 6 | nein | | |
| | | Screening<br>*(3 Schlüsselfrage)* | 137 | 6 | ja | 380 | 4 |
| **Pathologie** | 4 | 3 | | | | | |
| | | Diagnostischer Wert<br>*(1 Schlüsselfrage)* | 177 | 4 | nein | | |
| | | Prognostische Marker<br>*(2 Schlüsselfragen)* | 151 | 3 | nein | | |
| | | Prädiktive Marker<br>*(1 Schlüsselfrage)* | 30 | 5 | nein | | |
| **Perkutane Strahlentherapie** | 7 | 3 | | | | | |
| | | Hypofraktionierung vs. Standardfraktionierung<br>*(2 Schlüsselfragen)* | 154 | 5 | ja | 148 | 3 |
| | | Kombination mit ADT<br>*(4 Schlüsselfragen)* | 87 | 3 | ja | 1874 | 4 |
| | | Adjuvante Strahlentherapie<br>*(1 Schlüsselfrage)* | 17 | 0 | ja | 22 | 1 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Radikale Prostatektomie** | 1 | 1 | 162 | 7 | nein | | |
| **übergreifende Suche** | 1 | 1 | 470 | 19 | nein | | |
| **GESAMT** | **27** | **15** | **2593** | **78** | **ja (n=6)<br>nein (n=9)** | **3826** | **16** |

## 4. Orientierende Suchen

Orientierende Suchen UroEvidence (in Medline via PubMed (Zusatzinformation 2025)):
1: PubMed 22.01.2025 Suche: PACE-A[Title/Abstract] Liefert 2 Treffer
2: PubMed 22.01.2025 Suche: PACE-B[Title/Abstract] Liefert 21 Treffer
3: PubMed 22.01.2025 Suche: PEACE-1[Title/Abstract] Liefert 28 Treffer
Einschluss nach orientierender Suche:
n = 5 Publikationen zu PACE A/B zur Aufbereitung durch UroEvidence beauftragt
n = 3 zu PEACE-1 zur Aufbereitung durch UroEvidence beauftragt
Limitation: orientierende Suchen (22.02.2025) in Medline via PubMed (n = 3), ausschließlich ein Suchbegriff pro Suche (Studienname; Ti/Ab), keine systematische Recherche auf Basis einer Schlüsselfrage, keine Standarddokumentation der Suche in einer Datenbank
Hinweis: weitere Quellen wurden auf Anforderung als Zusatzinformation bewertet und aufbereitet; die Evidenztabellen finden sich unter einem separaten Abschnitt in diesem Anhang

## 5. Details Schlüsselfragen

**Anzahl Schlüsselfragen: 27* (inkl. einer EK-Frage ohne systematische Suche)**

**Schlüsselfragenanzahl bei der AG aktive Überwachung unklar*

| AG | Datum finale Schlüsselfragen *(Anzahl SFs)* | Schlüsselfragen | Versand Evidenztabellen (SRs) | Kommentar |
|---|---|---|---|---|
| **AG Aktive Überwachung** Prof. Dr. Christian Bolenz | 1 Schlüsselfrage, 4 Themen-bereiche LL-Synopse | Für welche Patienten mit nichtmetastasiertem Prostatakarzinom ist die aktive Überwachung zu empfehlen? | 27.08.2024 (Gesamtsuche) | |
| | | Ist die aktive Überwachung im intermediären Risiko so sicher wie im niedrigen Risiko? | 15.10.2024 | |
| | | Anhand welcher Kriterien sollte die Aktive Überwachung abgebrochen werden? | 27.08.2024 | |
| | | Monitoring während Aktiver Überwachung, Re-Biopsie nur nach vorherigem MRT (LL Adaptation) | 27.08.2024 | |
| | | Abbruchkriterien und Folgeoptionen (Therapietrigger), ggf. durch internationale Leitlinien zu beantworten | 27.08.2024 | |
| | | Nachsorge: Die EAU Leitlinie soll als Basis für die Nachsorgeprotokolle dienen (LL Adaptation) | *bisher keine Bearbeitung* | |
| **AG Bildgebung** Prof. Dr. Carsten Ohlmann | 28.05.2024 *(1 Schlüsselfrage)* | Mit welcher Bildgebungsmodalität und in welchem Intervall sollte das Therapiemonitoring des mHSPC und mCRPC erfolgen? | 02.09.2024 | |
| **AG Brachytherapie** PD Dr. Dirk Böhmer | 06.06.2024 *(3 Schlüsselfragen)* | Ist die LDR-Brachytherapie (als Monotherapie) +/- Androgendeprivation bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils im Vergleich zu einer perkutanen Strahlentherapie +/- Androgendeprivationstherapie gleichwertig in Bezug auf das onkologische Ergebnis und die Akut- und Spätfolgen? | 12.08.2024<br>19.08.2024 (Gesamtsuche) | |
| | | Ist die LDR oder HDR Brachytherapie kombiniert mit einer perkutanen Bestrahlung und einer Androgendeprivationstherapie bei Patienten des hohen Risikoprofils im Vergleich zu | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | einer perkutanen Strahlentherapie + Androgendeprivationstherapie gleichwertig in Bezug auf das onkologische Ergebnis und die Akut- und Spätfolgen. | | |
| | | Ist die LDR oder HDR Brachytherapie kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie und einer Androgendeprivationstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom gleichwertig im Vergleich zu einer perkutanen Strahlentherapie + Androgendeprivationstherapie in Bezug auf das onkologische Ergebnis und die Akut- und Spätfolgen. | | |
| **AG Früherkennung, Stadieneinteilung und Staging**<br>Prof. Dr. Peter Albers | 15.05.2024<br><br>*(10 Schlüsselfragen, eine davon im EK)* | Welche PSA Cut-off Werte sind im Screening anzuwenden? | 19.07.2024 | Vier Suchen werden durchgeführt (s. zusammengefasste Schlüsselfragen) |
| | | Welchen Stellenwert hat die digitale rektale Untersuchung im Screening? | 10.07.2024 | |
| | | Welchen Stellenwert haben Serum- und Urinmarker im Screening? | 16.07.2024 | |
| | | Welchen Stellenwert hat das MRT im Screening? | 16.07.2024 | |
| | | Welchen Stellenwert hat das MRT in der Primärdiagnostik und der Rebiopsie zur Detektion von klinisch relevantem PCa? | | |
| | | Ist der Mikroultraschall dem MRT zur Detektion von klinisch relevantem PCa in der Primärdiagnostik überlegen? | | |
| | | Welches ist die optimale Biopsieform zur Detektion von klinisch relevantem PCa? | 10.07.2024 | |
| | | Ist das PSMA PET-CT dem MRT in der Primärdiagnostik zur Detektion von klinisch relevantem PCa überlegen? | 06.06.2024 | |
| | | Ist das PSMA PET-CT zum Staging dem MRT, CT, Knochenscan überlegen? | | |
| | | Welche Früherkennungsmaßnahmen werden bei Personen mit familiär Tumordisposition empfohlen? | EK, keine Evidenztabellen | Soll als Forschungsfrage für Version 9 aufgenommen werden |
| **AG Pathologie**<br>Prof. Dr. Glen Kristiansen | 10.05.2024<br><br>*(4 Schlüsselfragen)* | Welchen diagnostischen Wert haben folgende Marker zur Sicherung des prostatischen Ursprungs einer Metataste:<br>• PSA<br>• PSAP<br>• PSMA<br>• ERG<br>• NKX3.1<br>• AR (Androgenrezeptor)<br>• HOXb13<br>• Prostein | 12.09.2024 | Drei Suchen werden durchgeführt (s. zusammengefasste Schlüsselfragen) |
| | | Gibt es prognostische Marker, die eine Active Surveillance-Strategie unterstützen?<br>• Immunhistochemische Marker (ki67, pten, erg)<br>• Molekulare Test wie PROLARIS, DECIPHER und onkotypdx/GPS | | |
| | | Gibt es prognostische Marker am Ektomiepräparat, die adjuvante Strahlentherapie unterstützen?<br>• Immunhistochemische Marker (ki67, pten, erg)<br>• Molekulare Test wie PROLARIS, DECIPHER und onkotypdx/GPS | | |
| | | Welche prädiktiven Marker gibt es bei Vorliegen eines CRPC? | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | • BRCA/HRR<br>• DMMNR/MSI | | |
| **AG Perkutane Strahlentherapie**<br>Prof. Dr. Thomas Wiegel | 10. oder 11.6.2024<br><br>*(7 Schlüsselfragen)* | Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des intermediären Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung +/- ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung +/- ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig? | 05.09.2024 (inkl. Gesamtsuche)<br><br>18.09.2024 angeschlossene RCT-Suche auf Wunsch | |
| | | Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung kombiniert mit einer ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig? | | |
| | | Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils oder bei lokal fortgeschrittenem PCa der fokale intraprostatische Boost + IMRT der Prostata kombiniert mit einer ADT im Vergleich zur alleinigen IMRT der Prostata kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig? | | |
| | | Ist bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa (N0 im PET-CT) die adjuvante Bestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete zusätzlich zu einer Prostatabestrahlung (IMRT + IGRT) kombiniert mit einer ADT gegenüber einer Prostatabestrahlung (IMRT + IGRT) kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig? | | |
| | | Ist die ADT + Abirateron kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) gegenüber einer ADT kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) für Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom (Nx/N0 M0) mit 2 oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig? | | |
| | | Ist die ADT + Abirateron kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) gegenüber einer ADT kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) für Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom cN1 M0 (nach EAU Klassifikation) mit 2 oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig? | | |
| | | Ist die Adjuvante RT bei Risikofaktoren (ISUP 4-5, R1/Ro, PT3-4) nach RP (PSA nicht messbar) im Vergleich zu einer frühen Salvage-RT (PSA<0.5 ng/ml) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen und in Bezug auf die Akut- Spätfolgen zumindest gleichwertig)? | | |
| **AG Radikale Prostatektomie**<br>Prof. Dr. Michael Fröhner | 15.05.2024<br><br>*(1 Schlüsselfrage)* | Ist ein OP-Verfahren (offen, roboterassistiert oder konventionell-laparoskopisch) hinsichtlich onkologischer Effektivität und kurz- bzw. langfristiger Komplikationen überlegen? | 19.07.2024<br><br>23.07.2024 (Gesamtsuche) | |
| **AG Prostatektomie, AG Brachtherapie, AG perkutane Strahlentherapie, AG Aktive Überwachung**<br>*übergreifende Suche* | 25.03.2024<br><br>*(1 Schlüsselfrage)* | Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie/extreme und moderate Hypofraktionierung/Prostatektomie/Brachytherapie/ Watchful Waiting/Aktive Überwachung/Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen? | Versand<br>Brachytherapie: 19.08.2024<br><br>Radikale Prostat-ektomie: 23.08.2024<br><br>Aktive Überwachung: | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 27.08.2024<br><br>Perkutane Strahlen-therapie:<br>05.09.2024 | |

# 7. Details Recherchen

## 13. AG Aktive Überwachung

Für die von der AG definierten Schlüsselfragen wurde am 14.10.2024 eine Suche nach aggregierter Evidenz in Medline und der Cochrane Library durchgeführt. Eingeschlossen wurden nur Übersichtsarbeiten in englischer oder deutscher Sprache ab 2019.

Suchstrategien:

Medline

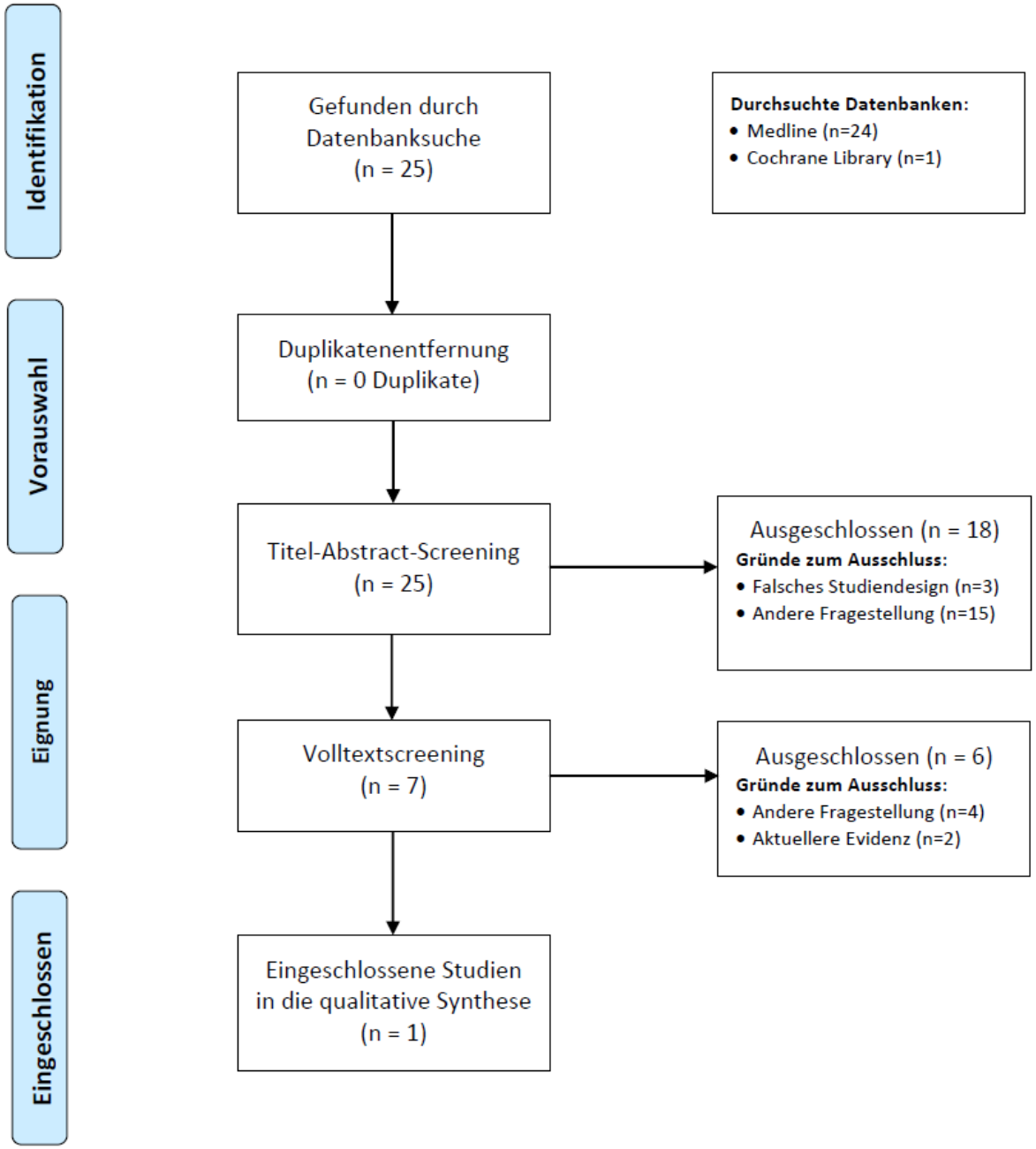
| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Watchful Waiting/ |
| 5 | active surveillance.ti,ab,kw. |
| 6 | (watch* adj2 wait*).ti,ab,kw. |
| 7 | ((careful* or prostat*) adj2 monitor*).ti,ab,kw. |
| 8 | ((defer* or delay* or expectant*) adj2 (treatment* or management*)).ti,ab,kw. |
| 9 | ((observ* or surveillance or monitoring) adj3 prostat*).ti,ab,kw. |
| 10 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 |
| 11 | intermediate.ti,ab,kw. |
| 12 | low.ti,ab,kw. |
| 13 | 3 and 10 and 11 and 12 |
| 14 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |

| | |
|---|---|
| 15 | 13 and 14 |
| 16 | limit 15 to (yr="2019 -Current" and (english or german)) |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Watchful Waiting"] |
| #5 | active surveillance:ti,ab,kw |
| #6 | (watch* and wait*):ti,ab,kw |
| #7 | ((careful* or prostat*) and monitor*):ti,ab,kw |
| #8 | ((defer* or delay* or expectant*) and (treatment* or management*)):ti,ab,kw |
| #9 | (observ* or surveillance or monitoring):ti,ab,kw |
| #10 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 |
| #11 | intermediate:ti,ab,kw |
| #12 | low:ti,ab,kw |
| #13 | #3 and #10 and #11 and #12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 25)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=24)
• Cochrane Library (n=1)
Duplikatenentfernung (n = 0 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 25)
Ausgeschlossen (n = 18)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=3)
• Andere Fragestellung (n=15)
Volltextscreening (n = 7)
Ausgeschlossen (n = 6)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=4)
• Aktuellere Evidenz (n=2)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 1)

## 14. AG Bildgebung

Für die von der AG definierten Schlüsselfragen wurde am 30.08.2024 eine Suche nach aggregierter Evidenz in Medline und der Cochrane Library durchgeführt. Eingeschlossen wurden nur Übersichtsarbeiten in englischer oder deutscher Sprache, die seit 2012 publiziert wurden.

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | ((prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. or exp Prostatic Neoplasms/) adj4 metastatic.ti,ab,kw. |
| 2 | (mCRPC or mHSPC or metastatic castration-resistant or metastatic hormone-sensitive).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | (monitoring or radiographic progression or radiographic surveillance or treatment surveillance or response surveillance or treatment response or response evaluation or response assessment).ti,ab,kw. |
| 5 | exp Radiation Monitoring/ |
| 6 | exp Multimodal Imaging/ or exp Magnetic Resonance Imaging/ |
| 7 | (("magnetic resonance" or mri or mpMRI or mr or nmr or perfusion or multiparamet* or multimodal*) adj6 imag*).ti,ab,kw. |
| 8 | 6 or 7 |
| 9 | exp Prostate-Specific Antigen/ |
| 10 | exp Glutamate Carboxypeptidase II/ |
| 11 | FOLH1 protein.mp. |
| 12 | 68Ga-PSMA.mp. |

| | |
|---|---|
| 13 | 9 or 10 or 11 or 12 |
| 14 | exp Prostate/ |
| 15 | prostat*.ti,ab,kw. |
| 16 | 14 or 15 |
| 17 | specific.ti,ab,kw. |
| 18 | exp Antigens/ |
| 19 | antigen*.ti,ab,kw. |
| 20 | 18 or 19 |
| 21 | 16 and 17 and 20 |
| 22 | psma.ti,ab,kw. |
| 23 | 20 and 22 |
| 24 | folate.ti,ab,kw. |
| 25 | hydrolase.ti,ab,kw. |
| 26 | 24 and 25 |
| 27 | 13 or 21 or 23 or 26 |
| 28 | exp Positron-Emission Tomography/ |
| 29 | Positron Emission Tomograph*.ti,ab,kw. |
| 30 | 28 or 29 |
| 31 | exp Tomography, X-Ray Computed/ |
| 32 | (compute* tomography or computer assisted tomography or ct).ti,ab,kw. |
| 33 | 31 or 32 |
| 34 | exp Radionuclide Imaging/ |

| | |
|---|---|
| 35 | (Scintigraph* or Scintiphotograph*).ti,ab,kw. |
| 36 | ((Radionuclide or Radioisotope*) adj2 (Imaging or Scanning)).ti,ab,kw. |
| 37 | 34 or 35 or 36 |
| 38 | 4 or 5 or 8 or 27 or 30 or 33 or 37 |
| 39 | 3 and 38 |
| 40 | exp animals/ not humans/ |
| 41 | 39 not 40 |
| 42 | limit 41 to (yr="2012 -Current" and (english or german)) |
| 43 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 44 | 42 and 43 |

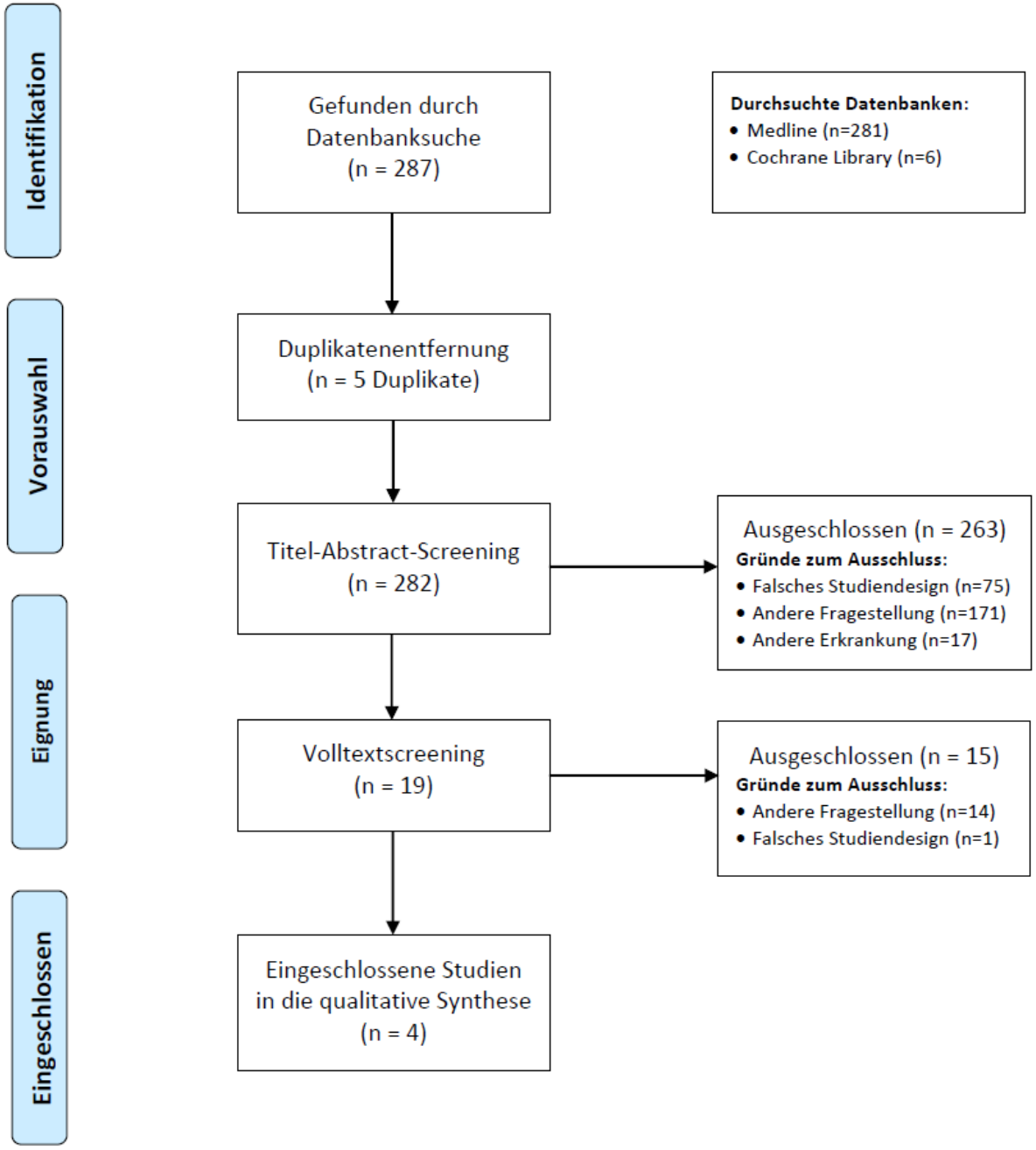
Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | metastatic:ti,ab,kw |
| #5 | #3 and #4 |
| #6 | (mCRPC or mHSPC or metastatic castration-resistant or metastatic hormone-sensitive):ti,ab,kw |
| #7 | #5 or #6 |

| | |
|---|---|
| #8 | (monitoring or radiographic progression or radiographic surveillance or treatment surveillance or response surveillance or treatment response or response evaluation or response assessment):ti,ab,kw |
| #9 | [mh "Radiation Monitoring"] |
| #10 | [mh "Multimodal Imaging"] |
| #11 | [mh "Magnetic Resonance Imaging"] |
| #12 | (("magnetic resonance" or mri or mpMRI or mr or nmr or perfusion or multiparamet* or multimodal*) and imag*):ti,ab,kw |
| #13 | #10 or #11 or #12 |
| #14 | [mh "Prostate-Specific Antigen"] |
| #15 | [mh "Glutamate Carboxypeptidase II"] |
| #16 | FOLH1 protein:ti,ab,kw |
| #17 | 68Ga-PSMA:ti,ab,kw |
| #18 | #14 or #15 or #16 or #17 |
| #19 | [mh "Prostate"] |
| #20 | prostat*:ti,ab,kw |
| #21 | #19 or #20 |
| #22 | specific:ti,ab,kw |
| #23 | [mh "Antigens"] |
| #24 | antigen*:ti,ab,kw |
| #25 | #23 or #24 |
| #26 | #21 and #22 and #25 |
| #27 | psma:ti,ab,kw |

| | |
|---|---|
| #28 | #25 and #27 |
| #29 | folate:ti,ab,kw |
| #30 | hydrolase:ti,ab,kw |
| #31 | #29 and #30 |
| #32 | #18 or #26 or #28 or #31 |
| #33 | [mh "Positron-Emission Tomography"] |
| #34 | Positron Emission Tomograph*:ti,ab,kw |
| #35 | #33 or #34 |
| #36 | [mh "Tomography, X-Ray Computed"] |
| #37 | (compute* tomography or computer assisted tomography or ct):ti,ab,kw |
| #38 | #36 or #37 |
| #39 | [mh "Radionuclide Imaging"] |
| #40 | (Scintigraph* or Scintiphotograph*):ti,ab,kw |
| #41 | ((Radionuclide or Radioisotope*) and (Imaging or Scanning)):ti,ab,kw |
| #42 | #39 or #40 or #41 |
| #43 | #8 or #9 or #13 or #32 or #35 or #38 or #42 |
| #44 | #43 and #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2012 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 287)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=281)
• Cochrane Library (n=6)
Duplikatenentfernung (n = 5 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 282)
Ausgeschlossen (n = 263)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=75)
• Andere Fragestellung (n=171)
• Andere Erkrankung (n=17)
Volltextscreening (n = 19)
Ausgeschlossen (n = 15)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=14)
• Falsches Studiendesign (n=1)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 4)

## 15. AG Brachytherapie

Für die drei von der AG definierten Schlüsselfragen wurde am 10.07.2024 eine Suche nach aggregierter Evidenz in Medline und der Cochrane Library gestartet. Eingeschlossen wurden nur Übersichtsarbeiten in englischer oder deutscher Sprache, die seit 2020 publiziert wurden. Am 15.07.2024 erfolgte eine ergänzende Suche nach RCTs mit den zuvor definierten zeitlichen und sprachlichen Einschlusskriterien.

Suchstrategien:

Medline

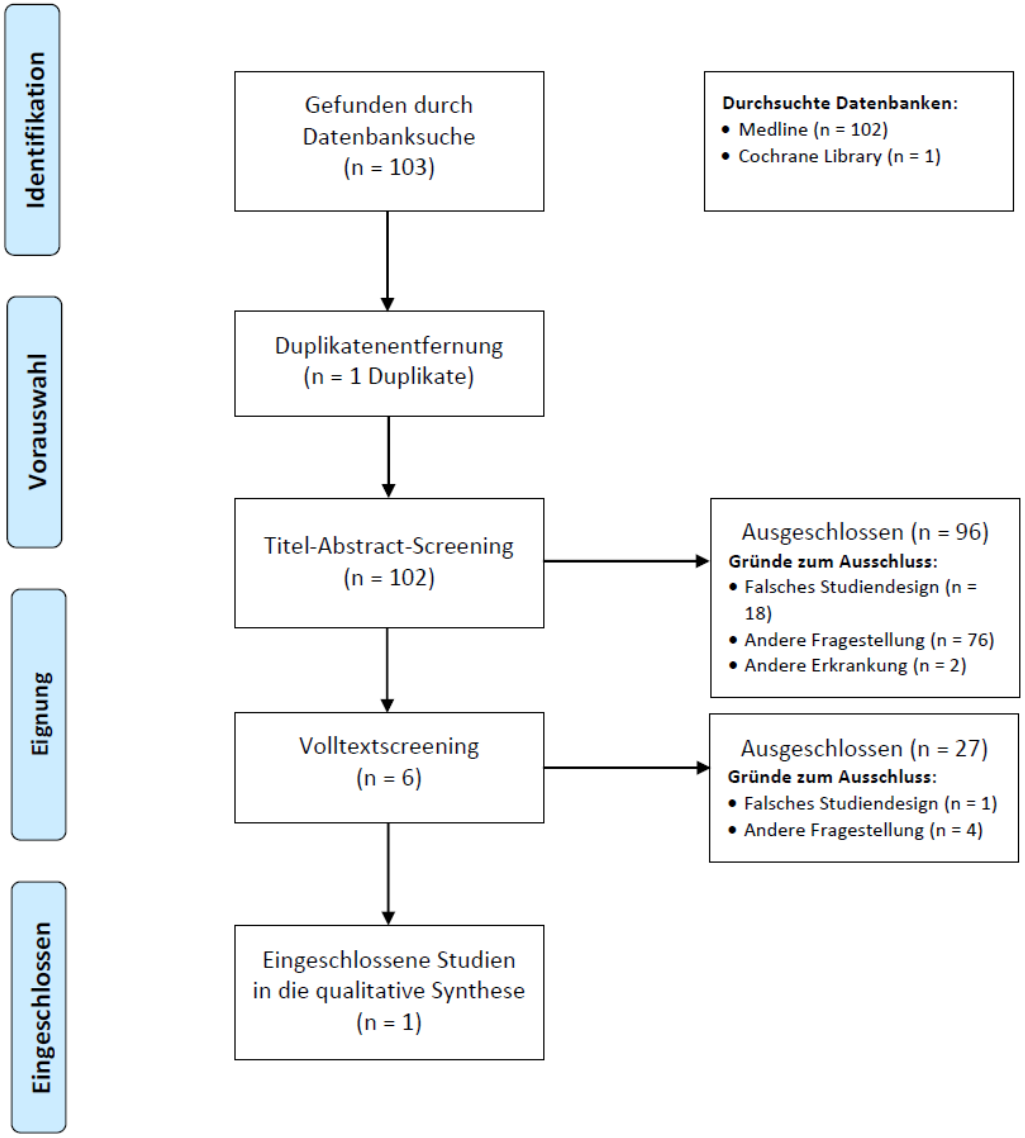
| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Brachytherapy/ |
| 5 | Brachytherap*.ti,ab,kw. |
| 6 | curietherap*.ti,ab,kw. |
| 7 | (radioisotope* or plaque therap* or radiotherap* or irradiation or radiation).ti,ab,kw. |
| 8 | (surface or intracav* or interstitial*).ti,ab,kw. |
| 9 | 7 and 8 |
| 10 | 4 or 5 or 6 or 9 |
| 11 | 3 and 10 |
| 12 | exp animals/ not humans/ |
| 13 | 11 not 12 |
| 14 | exp female/ not male/ |

| | |
|---|---|
| 15 | 13 not 14 |
| 16 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br><br>(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. *(Suche nach RCTs)* |
| 17 | 15 and 16 |
| 18 | limit 17 to (yr="2020 -Current" and (english or german)) |

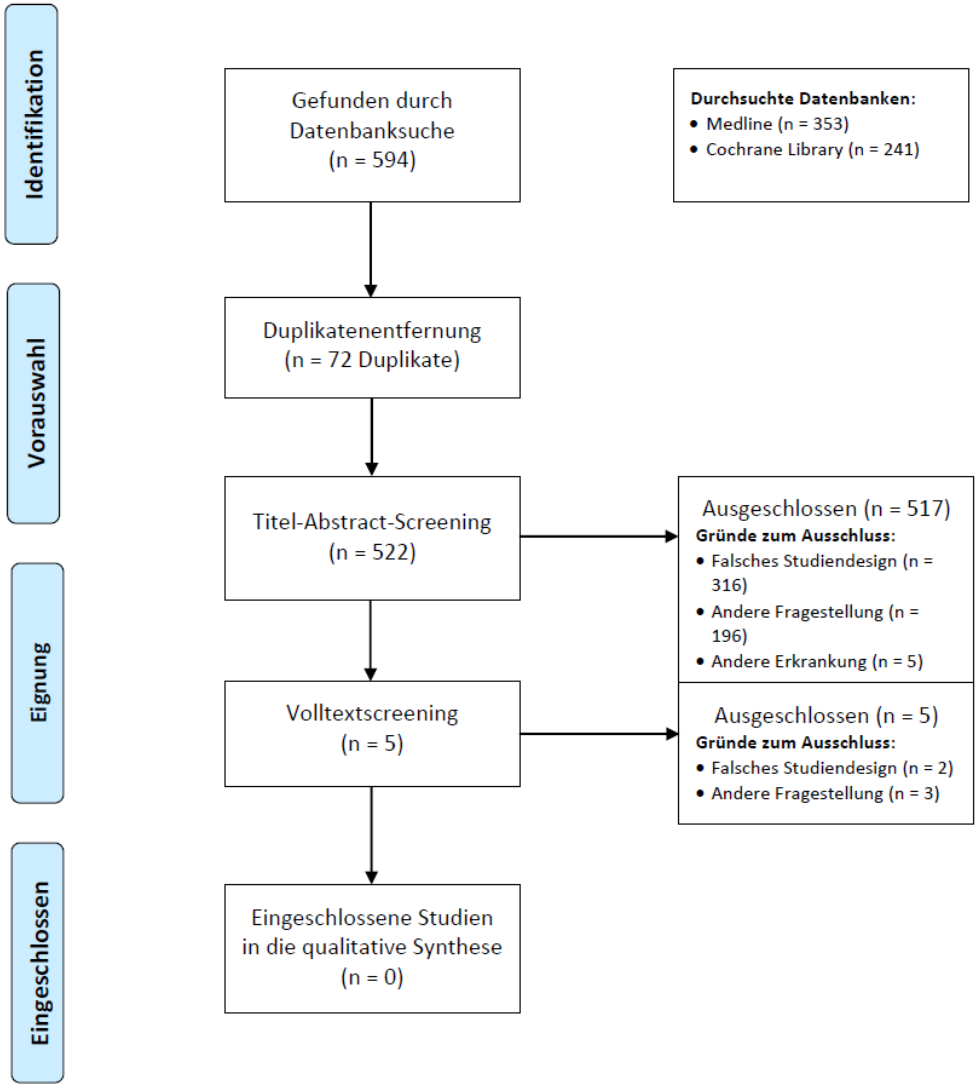
Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Brachytherapy"] |
| #5 | Brachytherap*:ti,ab,kw |
| #6 | curietherap*:ti,ab,kw |
| #7 | (radioisotope* or plaque therap* or radiotherap* or irradiation or radiation):ti,ab,kw |
| #8 | (surface or intracav* or interstitial*):ti,ab,kw |
| #9 | #7 and #8 |
| #10 | #4 or #5 or #6 or #9 |
| #11 | #8 or #9 or #10 |
| #12 | #3 and #10 with Publication Year from 2020 to 2024 |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 103)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n = 102)
• Cochrane Library (n = 1)
Duplikatenentfernung (n = 1 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 102)
Ausgeschlossen (n = 96)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n = 18)
• Andere Fragestellung (n = 76)
• Andere Erkrankung (n = 2)
Volltextscreening (n = 6)
Ausgeschlossen (n = 27)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n = 1)
• Andere Fragestellung (n = 4)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 1)

PRISMA (RCTs):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 594)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n = 353)
• Cochrane Library (n = 241)
Duplikatenentfernung (n = 72 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 522)
Ausgeschlossen (n = 517)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n = 316)
• Andere Fragestellung (n = 196)
• Andere Erkrankung (n = 5)
Volltextscreening (n = 5)
Ausgeschlossen (n = 5)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n = 2)
• Andere Fragestellung (n = 3)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 0)

## 16. AG Früherkennung, Stadieneinteilung & Staging

Für die AG Früherkennung, Stadieneinteilung & Staging wurden die neun vorab definierten Schlüsselfragen thematisch gruppiert (Biopsie, MRT, PSMA-PET, Screening) und vier systematische Suchen durchgeführt.

**Suche I: Biopsie**

Schlüsselfrage:

Welches ist die optimale Biopsieform zur Detektion von klinisch relevantem PCa?

Am 13.06.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2020 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss. Um aktuelle RCTs ebenfalls einzubeziehen, wurde – mit der gleichen Suchstrategie und den Einschlusskriterien – eine ergänzende RCT-Suche am 04.07.2024 vorgenommen. Hier wurden aber nur noch aktuelle RCTs (Publikationsjahr: ab 2022), welche noch nicht in den bereits identifizierten Übersichtsarbeiten enthalten waren, herangezogen.

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Biopsy/ |
| 5 | biops*.ti,ab,kw. |
| 6 | 4 or 5 |
| 7 | (transperineal or transrectal or standard or systematic or targeted or post-treatment or guided).ti,ab,kw. |
| 8 | 6 and 7 |

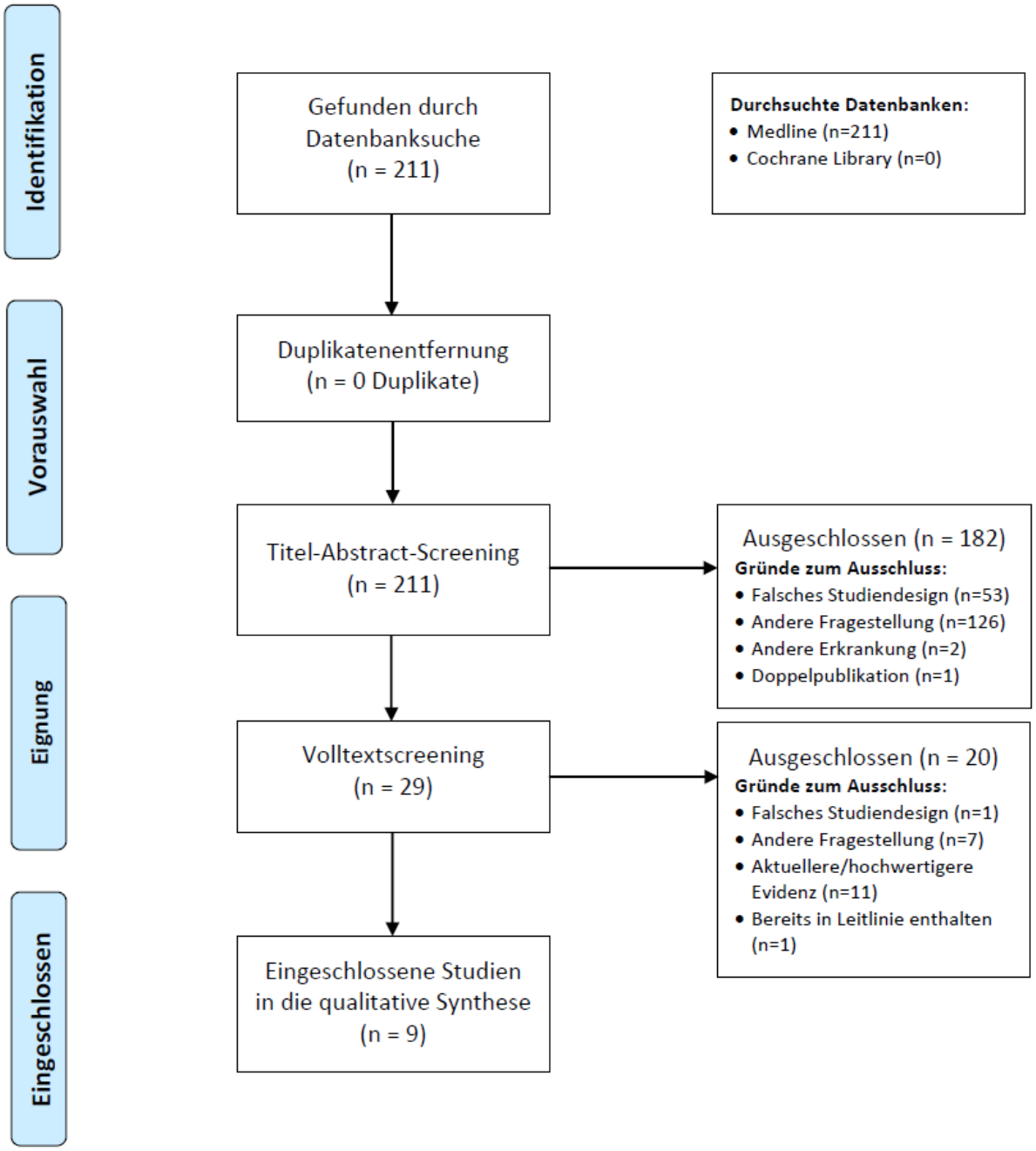
| | |
|---|---|
| 9 | exp "Diagnostic Techniques and Procedures"/ |
| 10 | (diagnos* or detect*).ti,ab,kw. |
| 11 | exp "Early Detection of Cancer"/ |
| 12 | 9 or 10 or 11 |
| 13 | 3 and 8 and 12 |
| 14 | limit 13 to (yr="2020 -Current" and (english or german)) |
| 15 | exp animals/ not humans/ |
| 16 | 14 not 15 |
| 17 | exp female/ not male/ |
| 18 | 16 not 17 |
| 19 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. *(Suche nach RCTs)* |
| 20 | 18 and 19 |

Cochrane Library

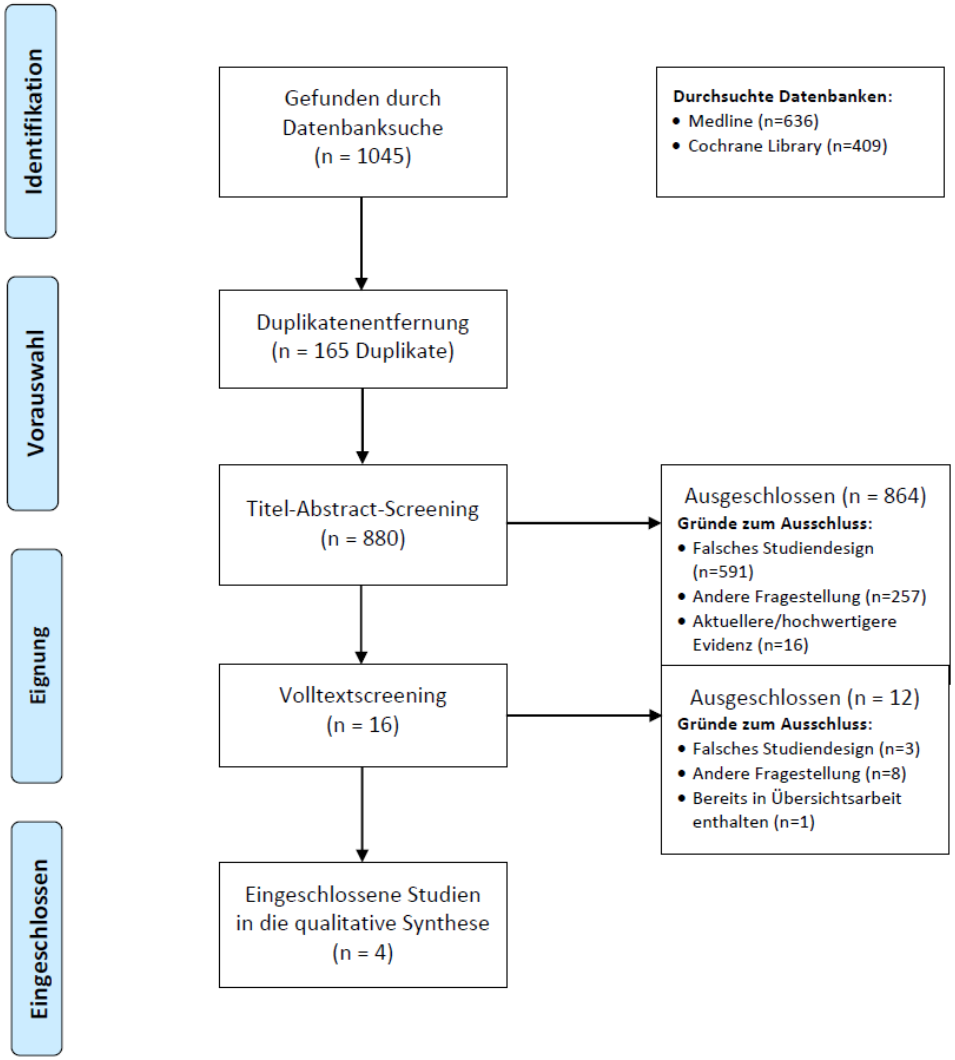
| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Biopsy"] |

| | |
|---|---|
| #5 | biops*:ti,ab,kw |
| #6 | (transperineal or transrectal or standard or systematic or targeted or post-treatment or guided):ti,ab,kw |
| #7 | #4 OR #5 |
| #8 | #7 AND #6 |
| #9 | [mh "Diagnostic Techniques and Procedures"] |
| #10 | (diagnos* or detect*):ti,ab,kw |
| #11 | [mh "Early Detection of Cancer"] |
| #12 | #9 or #10 or #11 |
| #13 | #3 and #8 and #12 with Publication Year from 2020 to 2024 |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 211)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=211)
• Cochrane Library (n=0)
Duplikatenentfernung (n = 0 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 211)
Ausgeschlossen (n = 182)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=53)
• Andere Fragestellung (n=126)
• Andere Erkrankung (n=2)
• Doppelpublikation (n=1)
Volltextscreening (n = 29)
Ausgeschlossen (n = 20)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=1)
• Andere Fragestellung (n=7)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=11)
• Bereits in Leitlinie enthalten (n=1)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 9)

PRISMA (RCTs):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 1045)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=636)
• Cochrane Library (n=409)
Duplikatenentfernung (n = 165 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 880)
Ausgeschlossen (n = 864)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=591)
• Andere Fragestellung (n=257)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=16)
Volltextscreening (n = 16)
Ausgeschlossen (n = 12)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=3)
• Andere Fragestellung (n=8)
• Bereits in Übersichtsarbeit enthalten (n=1)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 4)

**Suche II: MRT**

Schlüsselfragen:

- Welchen Stellenwert hat das MRT im Screening?
- Welchen Stellenwert hat das MRT in der Primärdiagnostik und der Rebiopsie zur Detektion von klinisch relevantem PCa?
- Ist der Mikroultraschall dem MRT zur Detektion von klinisch relevantem PCa in der Primärdiagnostik überlegen?

Am 13.06.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2016 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss.

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Magnetic Resonance Imaging/ |
| 5 | exp Multimodal Imaging/ |
| 6 | (("magnetic resonance" or mri or mpMRI or mr or nmr or perfusion or multiparamet* or multimodal*) adj6 imag*).ti,ab,kw. |
| 7 | 4 or 5 or 6 |
| 8 | 3 and 7 |
| 9 | (diagnos* or rebiops* or re-biops* or detect* or biops* or screening).ti,ab,kw. |
| 10 | exp "Early Detection of Cancer"/ |
| 11 | 9 or 10 |

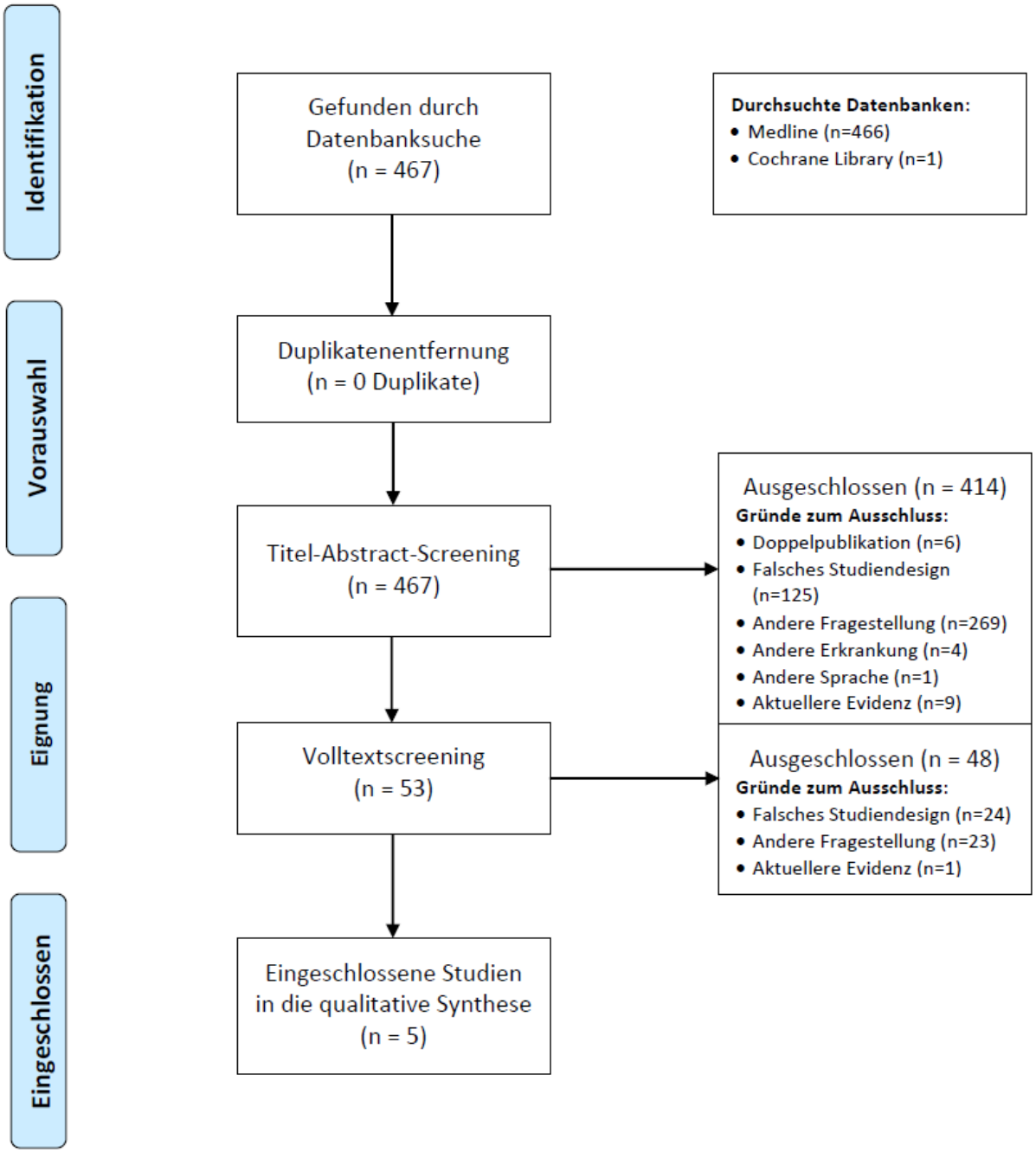
| | |
|---|---|
| 12 | 8 and 11 |
| 13 | exp animals/ not humans/ |
| 14 | 12 not 13 |
| 15 | exp female/ not male/ |
| 16 | 14 not 15 |
| 17 | limit 16 to (yr="2016 -Current" and (english or german)) |
| 18 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 19 | 17 and 18 |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Magnetic Resonance Imaging"] |
| #5 | [mh "Multimodal Imaging"] |
| #6 | (("magnetic resonance" or mri or mpMRI or mr or nmr or perfusion or multiparamet* or multimodal*) and imag*):ti,ab,kw |
| #7 | #4 or #5 or #6 |
| #8 | #3 and #7 |
| #9 | (diagnos* or rebiops* or re-biops* or detect* or biops* or screening):ti,ab,kw |

| | |
|---|---|
| #10 | [mh "Early Detection of Cancer"] |
| #11 | #10 or #9 |
| #12 | #8 and #11 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 467)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=466)
• Cochrane Library (n=1)
Duplikatenentfernung (n = 0 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 467)
Ausgeschlossen (n = 414)
Gründe zum Ausschluss:
• Doppelpublikation (n=6)
• Falsches Studiendesign (n=125)
• Andere Fragestellung (n=269)
• Andere Erkrankung (n=4)
• Andere Sprache (n=1)
• Aktuellere Evidenz (n=9)
Volltextscreening (n = 53)
Ausgeschlossen (n = 48)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=24)
• Andere Fragestellung (n=23)
• Aktuellere Evidenz (n=1)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 5)

**Suche III: PSMA PET-CT**

Schlüsselfragen:

- Ist das PSMA PET-CT dem MRT in der Primärdiagnostik zur Detektion von klinisch relevantem PCa überlegen?
- Ist das PSMA PET-CT zum Staging dem MRT, CT, Knochenscan überlegen?

Am 30.04.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2021 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss.

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Prostate-Specific Antigen/ |
| 5 | exp Glutamate Carboxypeptidase II/ |
| 6 | FOLH1 protein.mp. |
| 7 | 68Ga-PSMA.mp. |
| 8 | 4 or 5 or 6 or 7 |
| 9 | exp Prostate/ |
| 10 | prostat*.ti,ab,kw. |
| 11 | 9 or 10 |
| 12 | specific.ti,ab,kw. |
| 13 | exp Antigens/ |

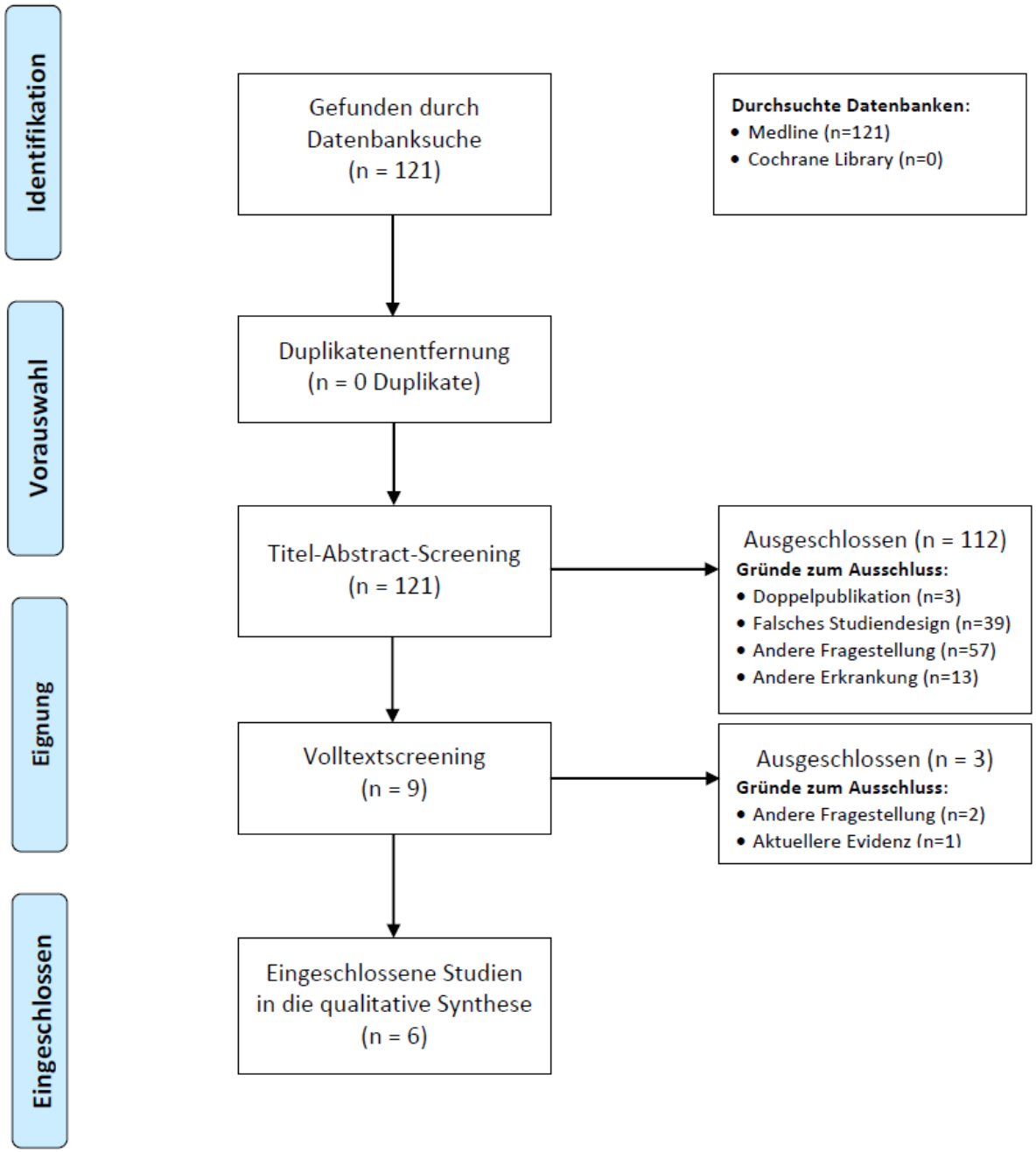
| | |
|---|---|
| 14 | antigen*.ti,ab,kw. |
| 15 | 13 or 14 |
| 16 | 11 and 12 and 15 |
| 17 | psma.ti,ab,kw. |
| 18 | 15 and 17 |
| 19 | folate.ti,ab,kw. |
| 20 | hydrolase.ti,ab,kw. |
| 21 | 19 and 20 |
| 22 | 8 or 16 or 18 or 21 |
| 23 | exp Positron-Emission Tomography/ |
| 24 | Positron Emission Tomograph*.ti,ab,kw. |
| 25 | 23 or 24 |
| 26 | 3 and 22 and 25 |
| 27 | exp animals/ not humans/ |
| 28 | 26 not 27 |
| 29 | exp female/ not male/ |
| 30 | 28 not 29 |
| 31 | limit 30 to (yr="2021 -Current" and (english or german)) |
| 32 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 33 | 31 and 32 |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Prostate-Specific Antigen"] |
| #5 | [mh "Glutamate Carboxypeptidase II"] |
| #6 | FOLH1 protein:ti,ab,kw |
| #7 | 68Ga-PSMA:ti,ab,kw |
| #8 | #4 or #5 or #6 or #7 |
| #9 | [mh "prostate"] |
| #10 | prostat*:ti,ab,kw |
| #11 | #9 or #10 |
| #12 | specific:ti,ab,kw |
| #13 | [mh „Antigens“] |
| #14 | antigen*:ti,ab,kw |
| #15 | #13 or #14 |
| #16 | #11 and #12 and #15 |
| #17 | psma:ti,ab,kw |
| #18 | #15 and #17 |
| #19 | folate:ti,ab,kw |

| | |
|---|---|
| #20 | hydrolase:ti,ab,kw |
| #21 | #19 and #20 |
| #22 | #8 or #16 or #18 or #21 |
| #23 | [mh "Positron-Emission Tomography"] |
| #24 | Positron Emission Tomograph*:ti,ab,kw |
| #25 | #23 or #24 |
| #26 | #3 and #22 and #25 with Cochrane Library publication date Between Jan 2021 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 121)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=121)
• Cochrane Library (n=0)
Duplikatenentfernung (n = 0 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 121)
Ausgeschlossen (n = 112)
Gründe zum Ausschluss:
• Doppelpublikation (n=3)
• Falsches Studiendesign (n=39)
• Andere Fragestellung (n=57)
• Andere Erkrankung (n=13)
Volltextscreening (n = 9)
Ausgeschlossen (n = 3)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=2)
• Aktuellere Evidenz (n=1)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 6)

**Suche IV: Screening**

Schlüsselfrage:

- Welche PSA Cut-off Werte sind im Screening anzuwenden?
- Welchen Stellenwert hat die digitale rektale Untersuchung im Screening?
- Welchen Stellenwert haben Serum- und Urinmarker im Screening?

Am 13.06.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2020 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss. Um aktuelle RCTs ebenfalls einzubeziehen, wurde – mit der gleichen Suchstrategie und den Einschlusskriterien – eine ergänzende RCT-Suche am 08.07.2024 vorgenommen.

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Mass Screening/ |
| 5 | screening.mp. |
| 6 | exp Early Detection of Cancer/ |
| 7 | prostate specific antigen.mp. |
| 8 | psa.mp. |
| 9 | digital rectal examination.mp. |
| 10 | dre.mp. |

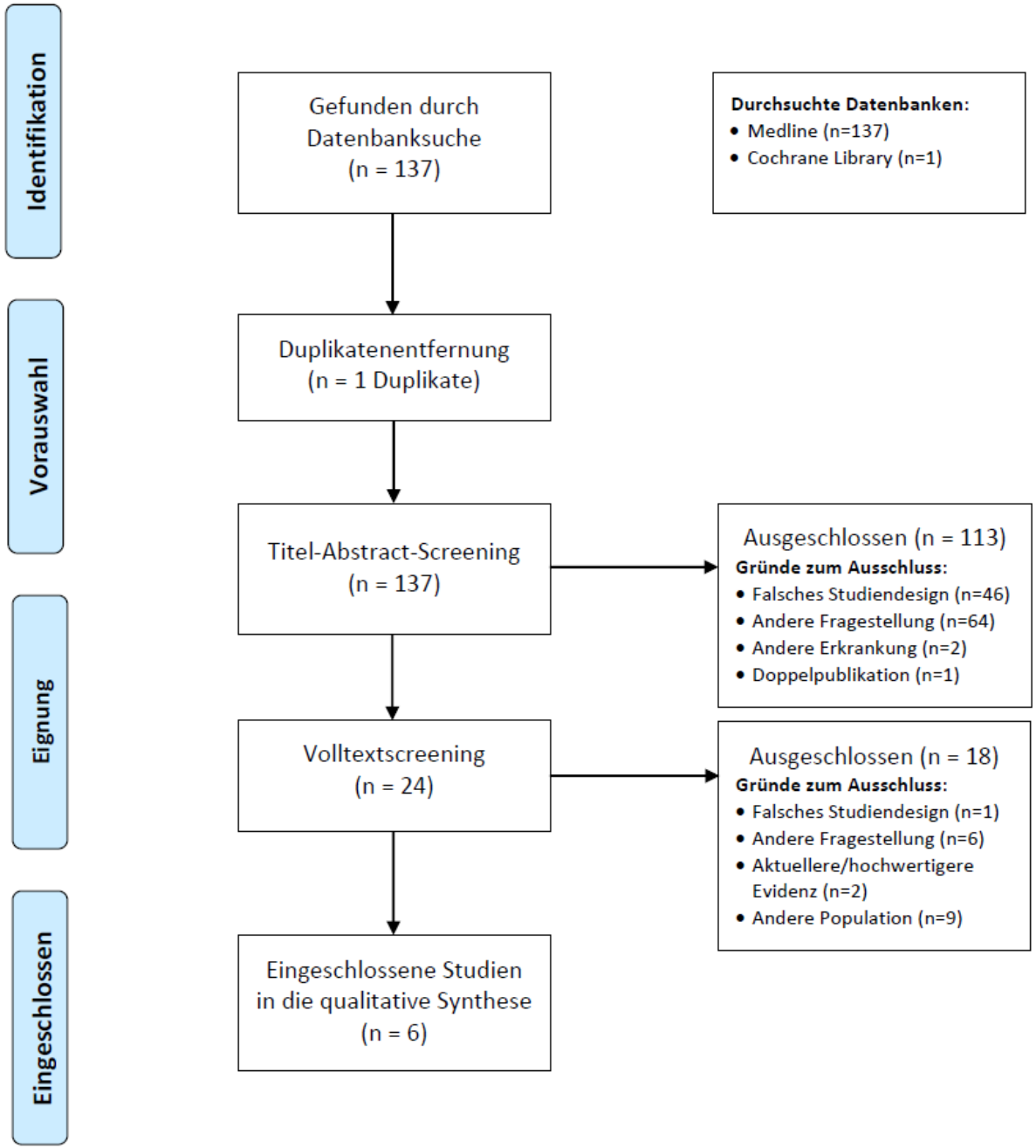
| | |
|---|---|
| 11 | exp Prostate-Specific Antigen/ |
| 12 | (biomarker* or marker*).ti,ab,kw. |
| 13 | exp Biomarkers/ |
| 14 | ((urine or serum) adj2 sample*).ti,ab,kw. |
| 15 | 4 or 5 or 6 |
| 16 | 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 |
| 17 | 3 and 15 and 16 |
| 18 | exp animals/ not humans/ |
| 19 | 17 not 18 |
| 20 | exp female/ not male/ |
| 21 | 19 not 20 |
| 22 | limit 21 to (yr="2020 -Current" and (english or german)) |
| 23 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. *(Suche nach RCTs)* |
| 24 | 22 and 23 |

Cochrane Library

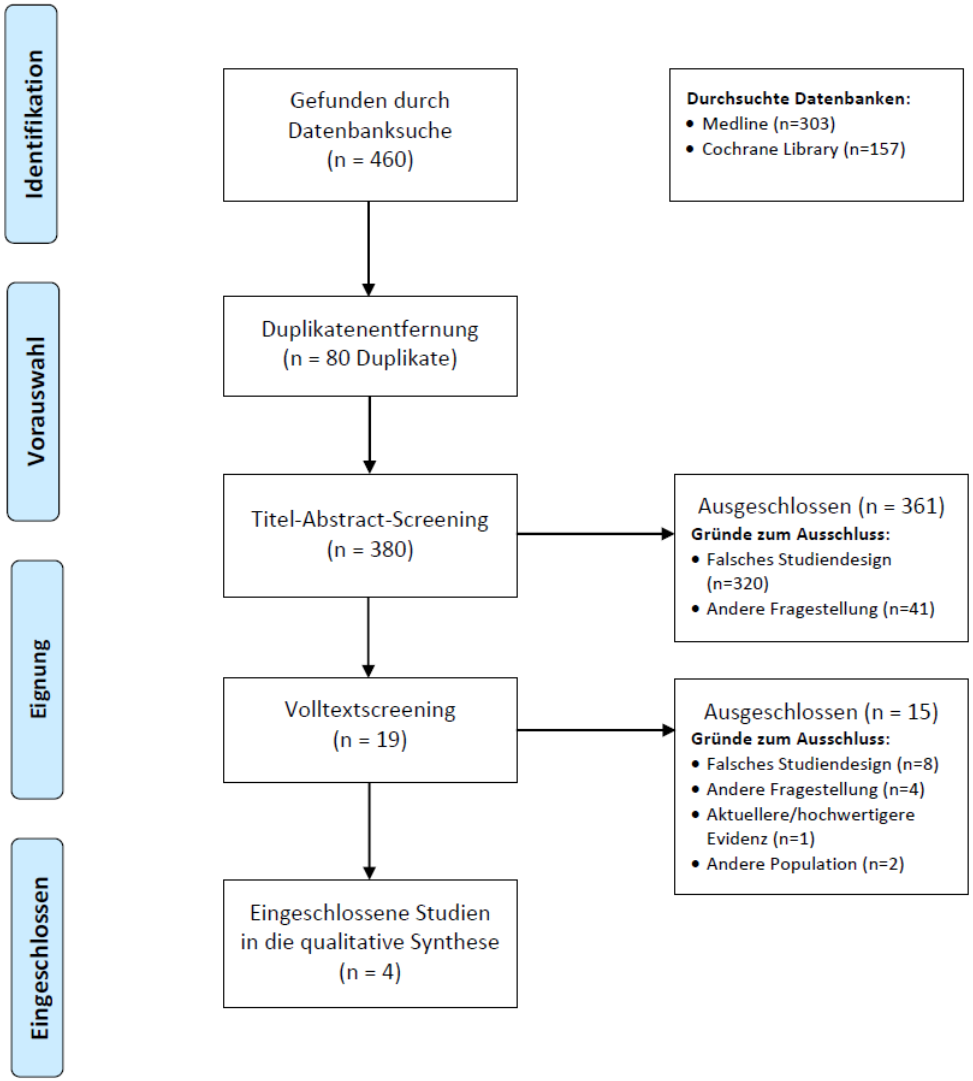
| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |

| | |
|---|---|
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Mass Screening"] |
| #5 | screening:ti,ab,kw |
| #6 | [mh "Early Detection of Cancer"] |
| #7 | prostate specific antigen:ti,ab,kw |
| #8 | psa:ti,ab,kw |
| #9 | digital rectal examination:ti,ab,kw |
| #10 | dre:ti,ab,kw |
| #11 | [mh "Prostate-Specific Antigen"] |
| #12 | (biomarker* or marker*):ti,ab,kw |
| #13 | [mh "Biomarkers"] |
| #14 | ((urine or serum) and sample*):ti,ab,kw |
| #15 | #4 or #5 or #6 |
| #16 | #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 |
| #17 | #3 and #10 with Publication Year from 2020 to 2024 |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 137)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=137)
• Cochrane Library (n=1)
Duplikatenentfernung (n = 1 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 137)
Ausgeschlossen (n = 113)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=46)
• Andere Fragestellung (n=64)
• Andere Erkrankung (n=2)
• Doppelpublikation (n=1)
Volltextscreening (n = 24)
Ausgeschlossen (n = 18)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=1)
• Andere Fragestellung (n=6)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=2)
• Andere Population (n=9)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 6)

PRISMA (RCTs):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 460)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=303)
• Cochrane Library (n=157)
Duplikatenentfernung (n = 80 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 380)
Ausgeschlossen (n = 361)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=320)
• Andere Fragestellung (n=41)
Volltextscreening (n = 19)
Ausgeschlossen (n = 15)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=8)
• Andere Fragestellung (n=4)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=1)
• Andere Population (n=2)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 4)

## 17. AG Pathologie

Für die vier von der AG definierten Schlüsselfragen wurden drei systematische Suchen am 04.09.2024 nach systematischen Übersichtsarbeiten in deutscher und englischer Sprache durchgeführt.

**Suche I: Diagnostischer Wert**

Schlüsselfrage:

- Welchen diagnostischen Wert haben folgende Marker zur Sicherung des prostatischen Ursprungs einer Metataste: PSA, PSAP, PSMA, ERG, NKX3.1, AR, HOXb13, Prostein?

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ge, pa [Genetics, Pathology] |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | exp Immunohistochemistry/ or Immunohistochemistry.ti,ab,kw. |
| 4 | exp Biomarkers, Tumor/ |
| 5 | 3 or 4 |
| 6 | 2 and 5 |
| 7 | 1 or 6 |
| 8 | exp Prostate-Specific Antigen/ |
| 9 | Prostate specific antigen.ti,ab,kw. |
| 10 | prostatic specific acid phosphatase.ti,ab,kw. |
| 11 | Prostate Specific Membrane Antigen.ti,ab,kw. |
| 12 | exp Receptors, Androgen/ |

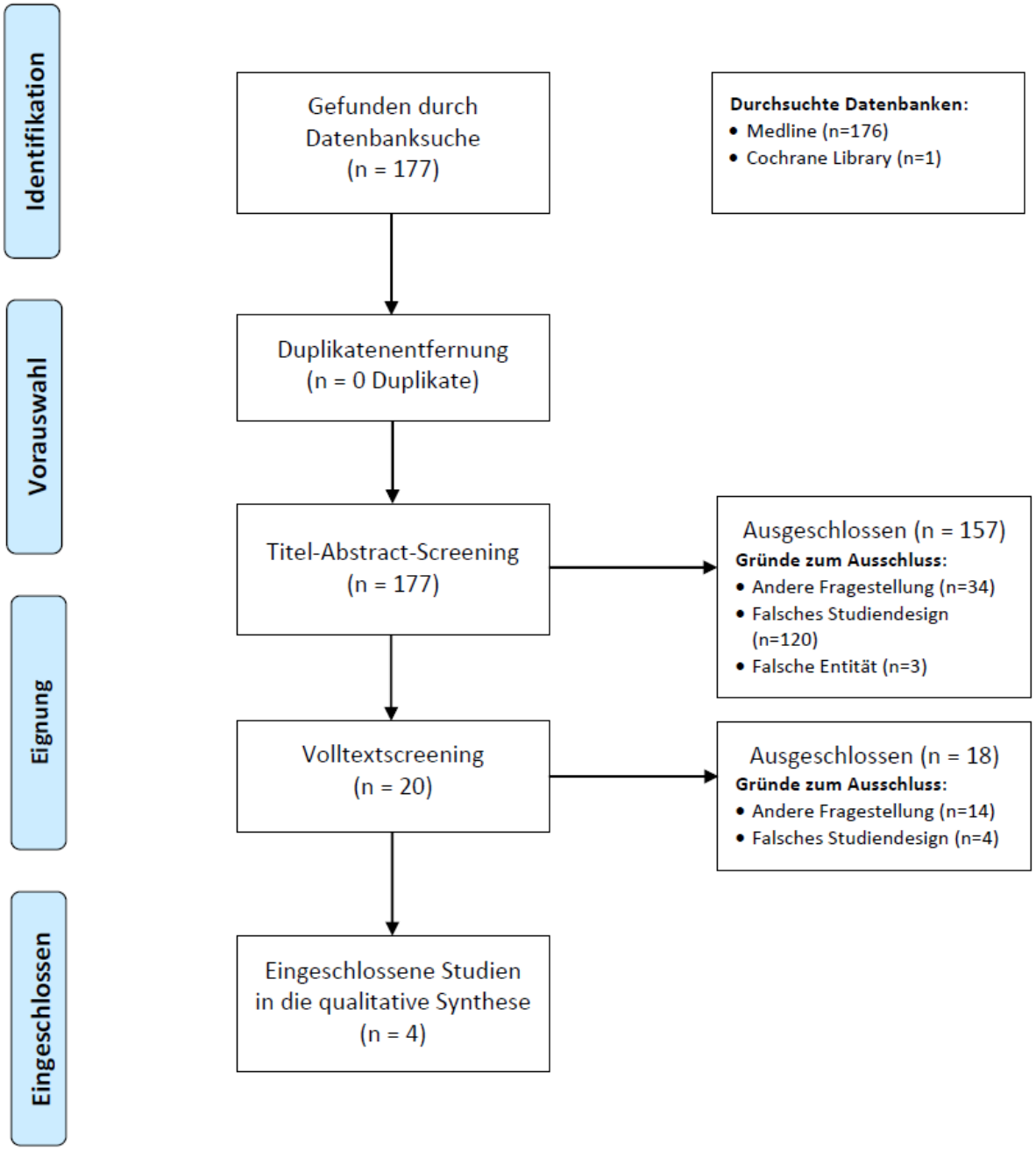
| | |
|---|---|
| 13 | androgen receptor*.ti,ab,kw. |
| 14 | Prostein.ti,ab,kw. |
| 15 | (PSA or PSAP or PSMA or erg or NKX3* or HoxB13).ti,ab,kw. |
| 16 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 |
| 17 | 7 and 16 |
| 18 | (tissue* or immunpatholog* or immunostaining or immunohistochemical or specimen* or prostatic origin).ti,ab,kw. |
| 19 | 17 and 18 |
| 20 | exp animals/ not humans/ |
| 21 | 19 not 20 |
| 22 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 23 | 21 and 22 |
| 24 | limit 23 to (yr="1995 -Current" and (english or german)) |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Immunohistochemistry"] |
| #5 | [mh "Immunohistochemistry"] |

| | |
|---|---|
| #6 | [mh "Biomarkers, Tumor"] |
| #7 | #4 or #5 or #6 |
| #8 | #3 and #7 |
| #9 | [mh "Prostate-Specific Antigen"] |
| #10 | Prostate specific antigen:ti,ab,kw |
| #11 | Prostate Specific Membrane Antigen:ti,ab,kw |
| #12 | (("magnetic resonance" or mri or mpMRI or mr or nmr or perfusion or multiparamet* or multimodal*) and imag*):ti,ab,kw |
| #13 | [mh "Receptors, Androgen"] |
| #14 | androgen receptor:ti,ab,kw |
| #15 | Prostein:ti,ab,kw |
| #16 | (PSA or PSAP or PSMA or erg or NKX3* or HoxB13):ti,ab,kw |
| #17 | #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 |
| #18 | #8 and #17 |
| #19 | (tissue* or immunpatholog* or immunostaining or immunohistochemical or specimen* or prostatic origin):ti,ab,kw |
| #20 | #18 and #19 with Cochrane Library publication date Between Jan 1995 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 177)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=176)
• Cochrane Library (n=1)
Duplikatenentfernung (n = 0 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 177)
Ausgeschlossen (n = 157)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=34)
• Falsches Studiendesign (n=120)
• Falsche Entität (n=3)
Volltextscreening (n = 20)
Ausgeschlossen (n = 18)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=14)
• Falsches Studiendesign (n=4)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 4)

**Suche II: Prognostische Marker**

Schlüsselfrage:

- Gibt es prognostische Marker (Immunhistochemische Marker (ki67, pten, erg), molekulare Test (PROLARIS, DECIPHER und onkotypdx/GPS)), die eine Active Surveillance-Strategie unterstützen?
- Gibt es prognostische Marker (Immunhistochemische Marker (ki67, pten, erg), molekulare Test (PROLARIS, DECIPHER und onkotypdx/GPS)), die eine adjuvante Strahlentherapie unterstützen?

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Watchful Waiting/ |
| 5 | active surveillance.ti,ab,kw. |
| 6 | (watch* adj2 wait*).ti,ab,kw. |
| 7 | ((careful* or prostat*) adj2 monitor*).ti,ab,kw. |
| 8 | ((defer* or delay* or expectant*) adj2 (treatment* or management*)).ti,ab,kw. |
| 9 | ((observ* or surveillance or monitoring) adj3 prostat*).ti,ab,kw. |
| 10 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 |
| 11 | exp Radiotherapy/ |
| 12 | (radiotherap* or radiat*).ti,ab,kw. |
| 13 | (adjuvant* or post-operativ* or postoperativ*).ti,ab,kw. |

| | |
|---|---|
| 14 | exp Radiotherapy, Adjuvant/ |
| 15 | 11 or 12 |
| 16 | 13 and 15 |
| 17 | 14 or 16 |
| 18 | exp Ki-67 Antigen/ |
| 19 | (ki67 or ki-67).ti,ab,kw. |
| 20 | exp PTEN Phosphohydrolase/ |
| 21 | pten.ti,ab,kw. |
| 22 | exp Transcriptional Regulator ERG/ |
| 23 | erg.ti,ab,kw. |
| 24 | PROLARIS.ti,ab,kw. |
| 25 | DECIPHER.ti,ab,kw. |
| 26 | Oncotype DX.ti,ab,kw. |
| 27 | OncotypeDX.ti,ab,kw. |
| 28 | 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 |
| 29 | exp Immunohistochemistry/ or Immunohistochemistry.ti,ab,kw. |
| 30 | exp Biomarkers, Tumor/ |
| 31 | 28 or 29 or 30 |
| 32 | 10 and 31 |
| 33 | 17 and 31 |
| 34 | 32 or 33 |
| 35 | 3 and 34 |

| | |
|---|---|
| 36 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 37 | 35 and 36 |
| 38 | exp animals/ not humans/ |
| 39 | 37 not 38 |
| 40 | limit 39 to (yr="1995 -Current" and (english or german)) |

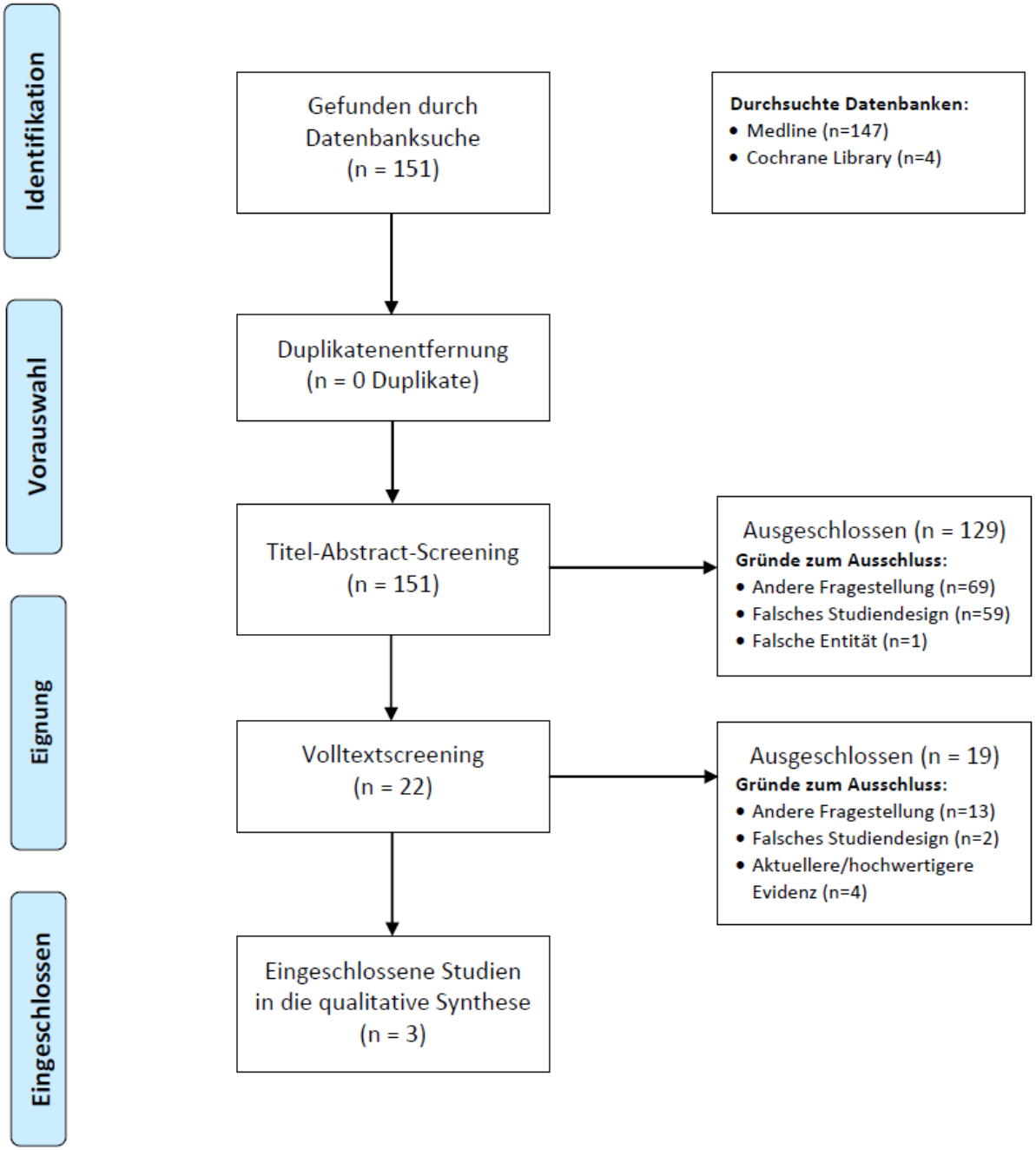
Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Watchful Waiting"] |
| #5 | active surveillance:ti,ab,kw |
| #6 | (watch* and wait*):ti,ab,kw |
| #7 | ((careful* or prostat*) and monitor*):ti,ab,kw |
| #8 | ((defer* or delay* or expectant*) and (treatment* or management*)):ti,ab,kw |
| #9 | ((observ* or surveillance or monitoring) and prostat*):ti,ab,kw |
| #10 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 |
| #11 | [mh "Radiotherapy"] |
| #12 | (radiotherap* or radiat*):ti,ab,kw |
| #13 | (adjuvant* or post-operativ* or postoperativ*):ti,ab,kw |

| | |
|---|---|
| #14 | [mh "Radiotherapy, Adjuvant"] |
| #15 | #11 or #12 |
| #16 | #13 and #15 |
| #17 | #14 or #16 |
| #18 | (ki67 or ki-67):ti,ab,kw |
| #19 | [mh "Ki-67 Antigen"] |
| #20 | [mh "PTEN Phosphohydrolase"] |
| #21 | pten:ti,ab,kw |
| #22 | [mh "Transcriptional Regulator ERG"] |
| #23 | erg:ti,ab,kw |
| #24 | PROLARIS:ti,ab,kw |
| #25 | DECIPHER:ti,ab,kw |
| #26 | Oncotype DX:ti,ab,kw |
| #27 | OncotypeDX:ti,ab,kw |
| #28 | #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 |
| #29 | [mh "Immunohistochemistry"] |
| #30 | Immunohistochemistry:ti,ab,kw |
| #31 | [mh "Biomarkers, Tumor"] |
| #32 | #28 or #29 or #30 or #31 |
| #33 | #10 and #32 |
| #34 | #17 and #32 |
| #35 | #33 or #34 |

| | |
|---|---|
| #36 | #3 and #35 with Cochrane Library publication date Between Jan 1995 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 151)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=147)
• Cochrane Library (n=4)
Duplikatenentfernung (n = 0 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 151)
Ausgeschlossen (n = 129)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=69)
• Falsches Studiendesign (n=59)
• Falsche Entität (n=1)
Volltextscreening (n = 22)
Ausgeschlossen (n = 19)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=13)
• Falsches Studiendesign (n=2)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=4)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 3)

**Suche III: Prädiktive Marker**

Schlüsselfrage:

- Welche prädiktiven Marker (a. BRCA/HRR, b. DMNR/MSI) gibt es bei Vorliegen eines CRPC?

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | castration-resistant.ti,ab,kw. |
| 5 | 3 and 4 |
| 6 | (CRPC or mCRPC).ti,ab,kw. |
| 7 | 5 or 6 |
| 8 | exp Genes, BRCA1/ |
| 9 | exp Genes, BRCA2/ |
| 10 | (BReast CAncer gene* or BRCA).ti,ab,kw. |
| 11 | (homologous recombinational repair or HRR or ATM or CDK12 or CDK 12 or CHEK2 or CHEK 2 or FANCA or PALB2 or PALB 2 or HDAC2 or HDAC 2).ti,ab,kw. |
| 12 | (deficient MMR or MMR-deficient or DMMR or Mismatch-Repair).ti,ab,kw. |
| 13 | (microsatellite instabilit* or MSI).ti,ab,kw. |
| 14 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 |
| 15 | 7 and 14 |

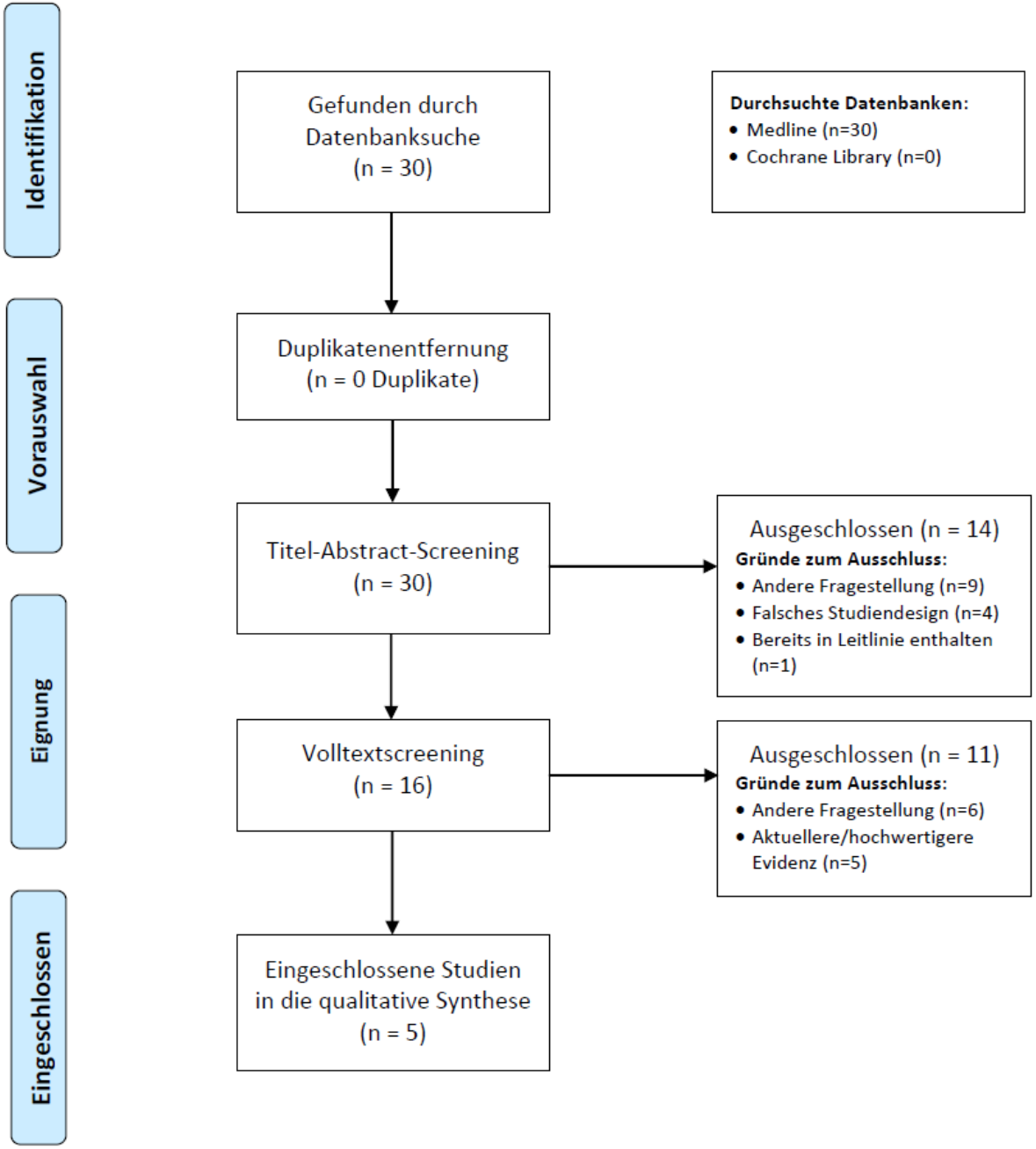
| | |
|---|---|
| 16 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 17 | 15 and 16 |
| 18 | limit 17 to (yr="2010 -Current" and (english or german)) |

Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | (castration-resistant):ti,ab,kw |
| #5 | #3 and #4 |
| #6 | (CRPC or mCRPC):ti,ab,kw |
| #7 | #5 or #6 |
| #8 | [mh "Genes, BRCA1"] |
| #9 | [mh "Genes, BRCA2"] |
| #10 | (BReast CAncer gene* or BRCA):ti,ab,kw |
| #11 | (homologous recombinational repair or HRR or ATM or CDK12 or CDK 12 or CHEK2 or CHEK 2 or FANCA or PALB2 or PALB 2 or HDAC2 or HDAC 2):ti,ab,kw |
| #12 | (deficient MMR or MMR-deficient or DMMR or Mismatch-Repair):ti,ab,kw |
| #13 | (microsatellite instabilit* or MSI):ti,ab,kw |
| #14 | #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 |

| | |
|---|---|
| #15 | #7 and #14 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 30)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=30)
• Cochrane Library (n=0)
Duplikatenentfernung (n = 0 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 30)
Ausgeschlossen (n = 14)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=9)
• Falsches Studiendesign (n=4)
• Bereits in Leitlinie enthalten (n=1)
Volltextscreening (n = 16)
Ausgeschlossen (n = 11)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=6)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=5)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 5)

## 18. AG Perkutane Strahlentherapie

Für die von der AG definierten Schlüsselfragen wurden drei systematische Suchen durchgeführt.

**Suche I: Hypofraktionierung vs. Standardfraktionierung**

Schlüsselfragen:

- Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des intermediären Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung +/- ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung +/- ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?
- Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung kombiniert mit einer ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?

Am 20.08.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2016 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss. Um auch die aktuellsten RCTs zu dem Thema zu berücksichtigen, wurde am 13.09.2024 eine ergänzende Suche nach RCTs mit der gleichen Suchstrategie vorgenommen. Hierbei wurden nur Treffer ab 2024 eingeschlossen.

Suchstrategien:

<u>Medline</u>

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Dose Fractionation, Radiation/ |
| 5 | exp Dose-Response Relationship, Radiation/ |
| 6 | exp Radiotherapy Dosage/ |
| 7 | ((radiotherap* or radiat*) adj2 (dose or dosage or regimen* or schedule*)).ti,ab,kw. |

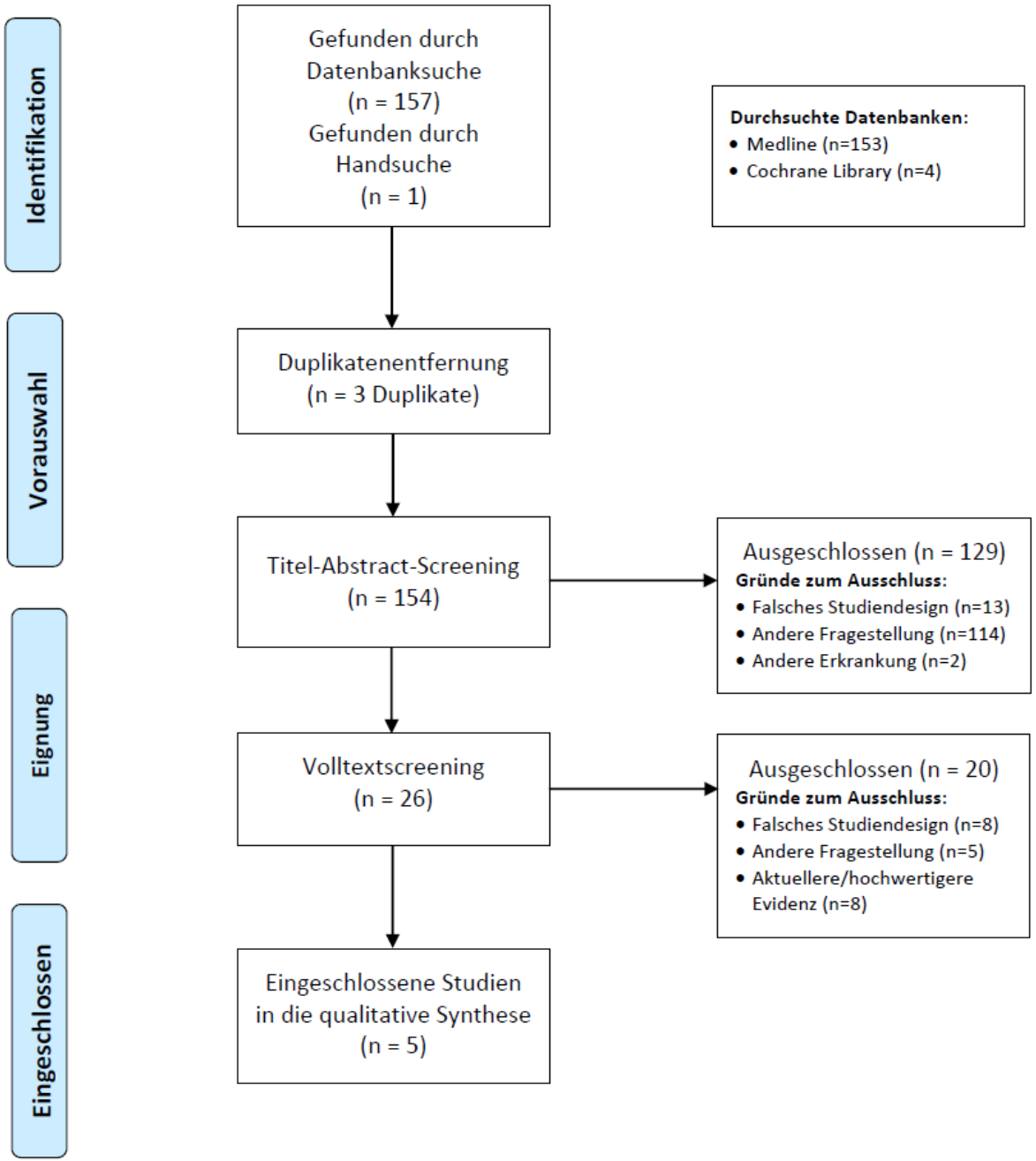
| | |
|---|---|
| 8 | (hypofractionat* or hypo-fraction* or hypofraction*).mp. |
| 9 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 |
| 10 | 3 and 9 |
| 11 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. *(Suche nach RCTs)* |
| 12 | 10 and 11 |
| 13 | limit 12 to (yr="2016 -Current" and (english or german)) *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>limit 12 to (yr="2014 -Current" and (english or german)) *(Suche nach RCTs)* |

Cochrane Library

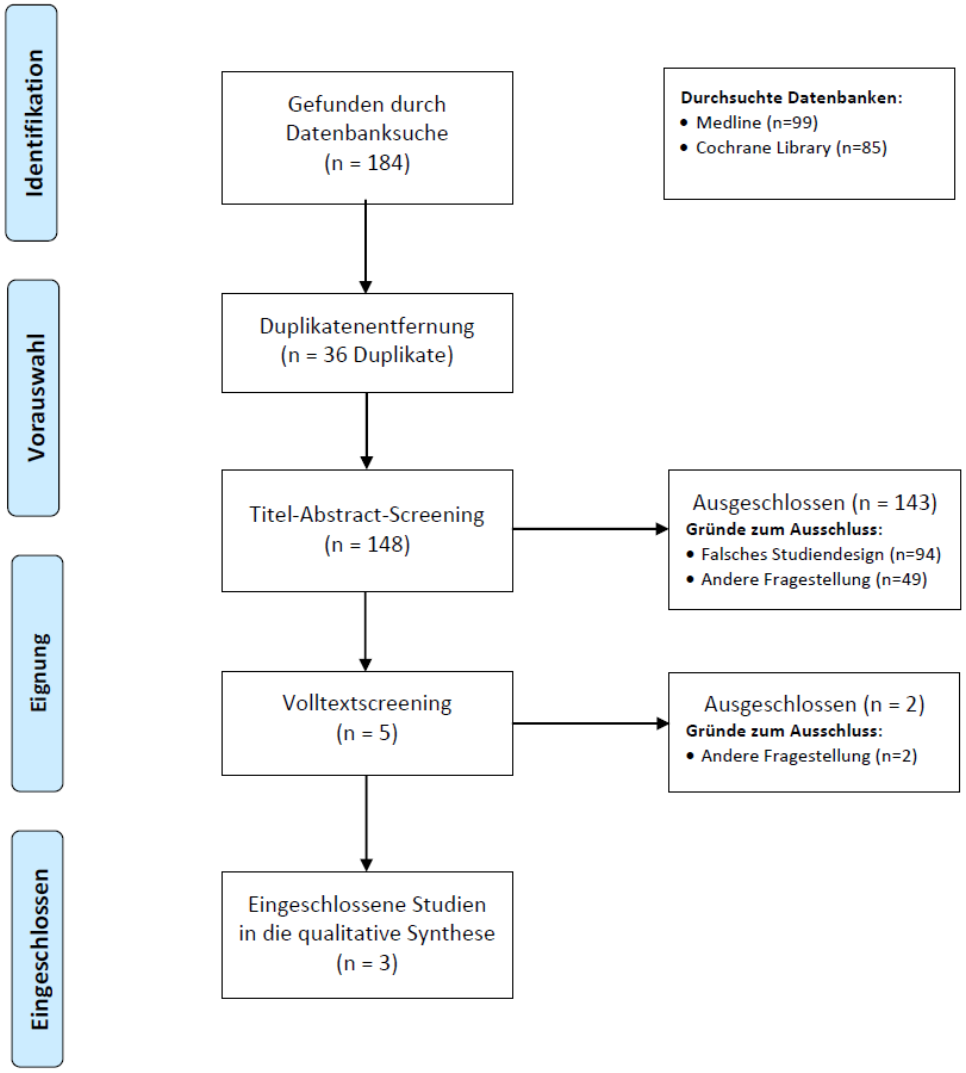
| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Dose Fractionation, Radiation"] |
| #5 | [mh "Dose-Response Relationship, Radiation"] |
| #6 | [mh "Radiotherapy Dosage"] |
| #7 | ((radiotherap* or radiat*) and (dose or dosage or regimen* or schedule*)):ti,ab,kw |
| #8 | (hypofractionat* or hypo-fraction* or hypofraction*):ti,ab,kw |
| #9 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 |

| | |
|---|---|
| #10 | #3 and #9 |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 157)
Gefunden durch Handsuche (n = 1)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=153)
• Cochrane Library (n=4)
Duplikatenentfernung (n = 3 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 154)
Ausgeschlossen (n = 129)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=13)
• Andere Fragestellung (n=114)
• Andere Erkrankung (n=2)
Volltextscreening (n = 26)
Ausgeschlossen (n = 20)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=8)
• Andere Fragestellung (n=5)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=8)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 5)

PRISMA (RCTs):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 184)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=99)
• Cochrane Library (n=85)
Duplikatenentfernung (n = 36 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 148)
Ausgeschlossen (n = 143)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=94)
• Andere Fragestellung (n=49)
Volltextscreening (n = 5)
Ausgeschlossen (n = 2)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=2)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 3)

**Suche II: Kombination mit ADT**

Schlüsselfragen:

- Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils oder bei lokal fortgeschrittenem PCa der fokale intraprostatische Boost + IMRT der Prostata kombiniert mit einer ADT im Vergleich zur alleinigen IMRT der Prostata kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?
- Ist bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa (N0 im PET-CT) die adjuvante Bestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete zusätzlich zu einer Prostatabestrahlung (IMRT + IGRT) kombiniert mit einer ADT gegenüber einer Prostatabestrahlung (IMRT + IGRT) kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?
- Ist die ADT + Abirateron kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) gegenüber einer ADT kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) für Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom (Nx/N0 M0) mit 2 oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?
- Ist die ADT + Abirateron kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) gegenüber einer ADT kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) für Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom cN1 M0 (nach EAU Klassifikation) mit 2 oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?

Am 22.08.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2018 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss. Da nur wenige systematische Reviews die Fragestellung beantworteten, wurde am 02.09.2024 eine ergänzende Suche nach RCTs mit der gleichen Suchstrategie vorgenommen. Hierbei wurden nur Treffer ab 2021 eingeschlossen.

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |

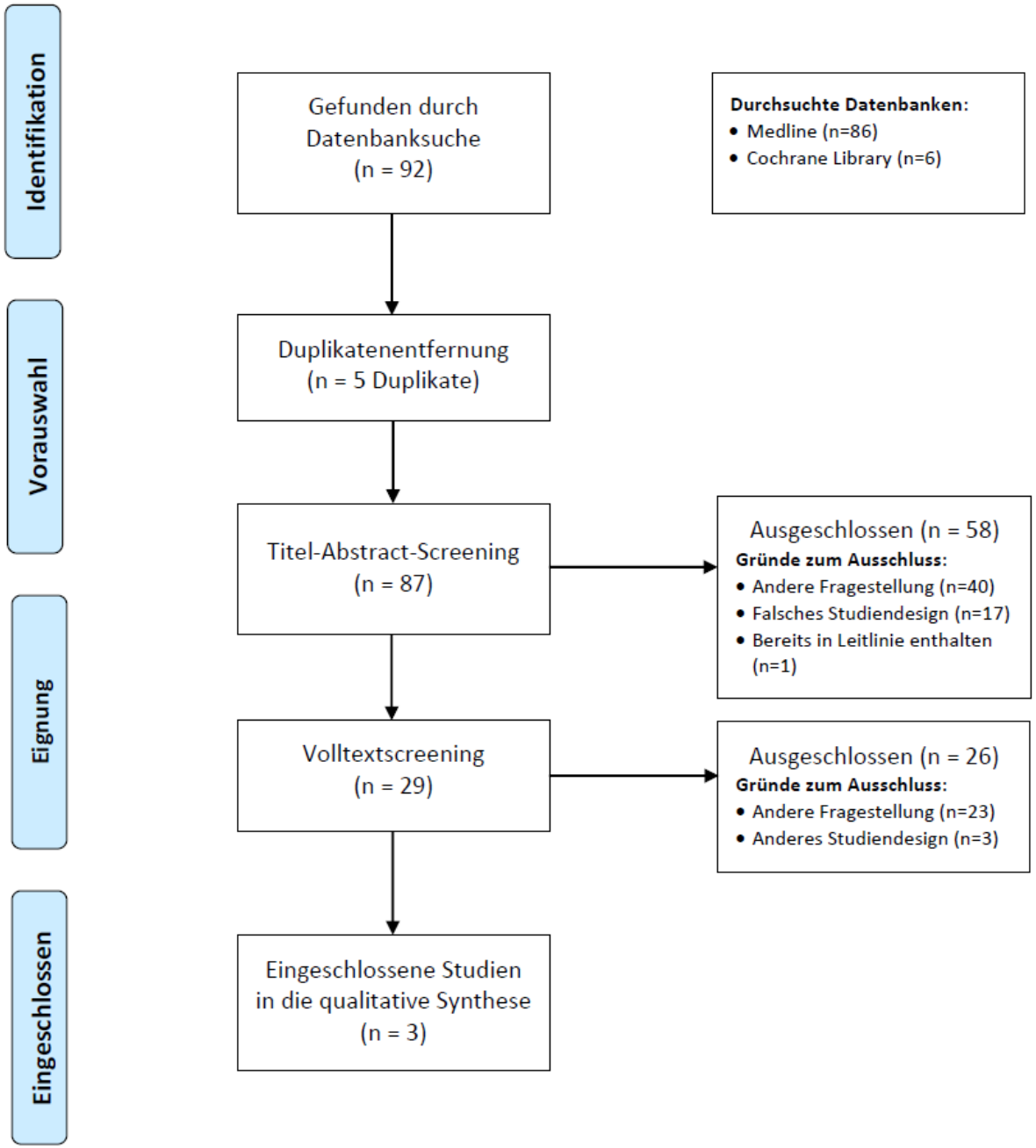
| | |
|---|---|
| 4 | exp Radiotherapy/ |
| 5 | (radiation or radiotherap* or radiationtherap*).ti,ab,kw. |
| 6 | 4 or 5 |
| 7 | ((pelvic or nod* or lymph* or focal or intraprostatic or adjuvant or additional* or added or supplementar*) adj3 (radiation* or irradiation* or radiotherapy* or boost*)).ti,ab,kw. |
| 8 | exp Abiraterone Acetate/ |
| 9 | (abirateron* or Zytiga or CB 7630 or CB-7630 or CB7630 or CB-7598 or CB 7598 or CB7598).mp. |
| 10 | 7 or 8 or 9 |
| 11 | 3 and 6 and 10 |
| 12 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br><br>(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. *(Suche nach RCTs)* |
| 13 | 11 and 12 |
| 16 | limit 13 to (yr="2018 -Current" and (english or german)) |

Cochrane Library

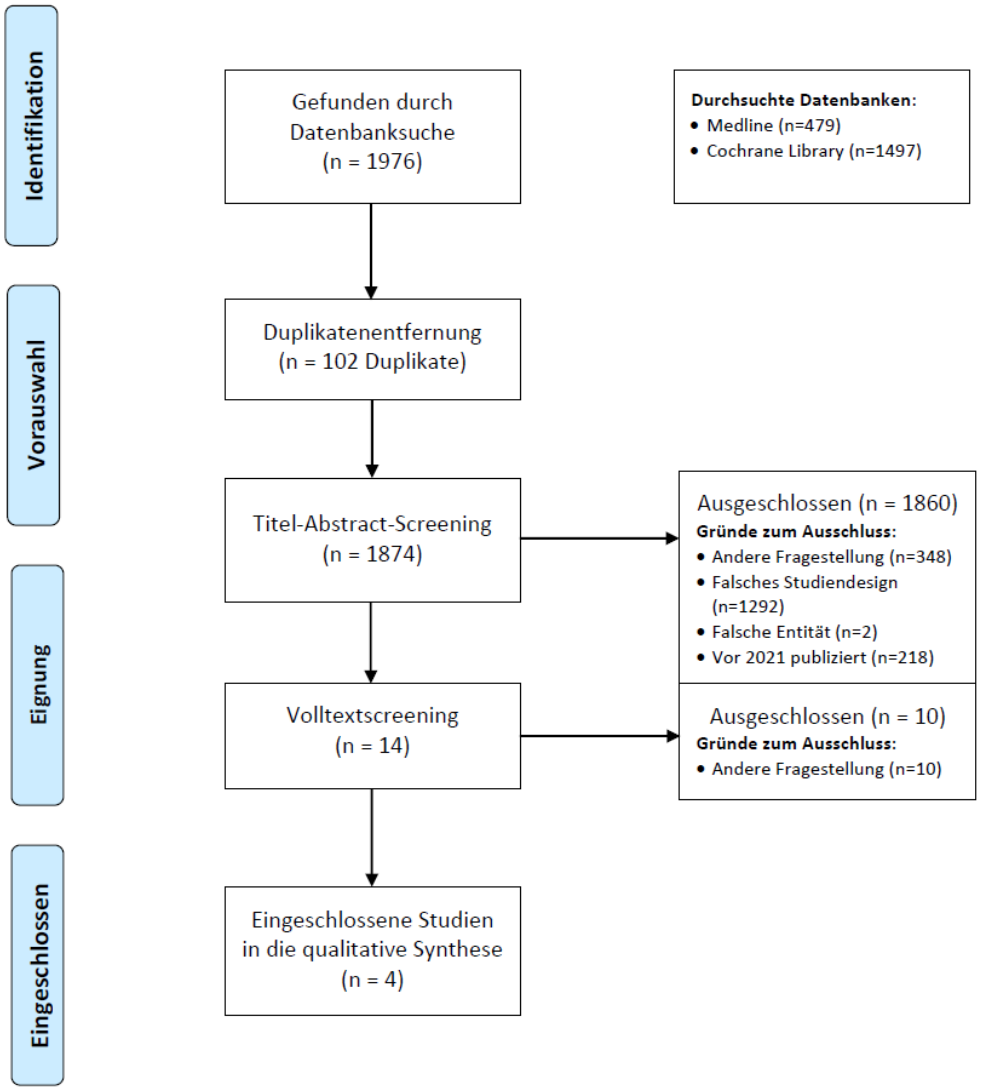
| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Radiotherapy"] |

| | |
|---|---|
| #5 | (radiation or radiotherap* or radiationtherap*):ti,ab,kw |
| #6 | #4 or #5 |
| #7 | ((pelvic or nod* or lymph* or focal or intraprostatic or adjuvant or additional* or added or supplementar*) and (radiation* or irradiation* or radiotherapy* or boost*)):ti,ab,kw |
| #8 | [mh "Abiraterone Acetate"] |
| #9 | (abirateron* or Zytiga or CB 7630 or CB-7630 or CB7630 or CB-7598 or CB 7598 or CB7598):ti,ab,kw |
| #10 | #7 or #8 or #9 |
| #11 | #3 and #6 and #10 |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 92)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=86)
• Cochrane Library (n=6)
Duplikatenentfernung (n = 5 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 87)
Ausgeschlossen (n = 58)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=40)
• Falsches Studiendesign (n=17)
• Bereits in Leitlinie enthalten (n=1)
Volltextscreening (n = 29)
Ausgeschlossen (n = 26)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=23)
• Anderes Studiendesign (n=3)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 3)

PRISMA (RCTs):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 1976)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=479)
• Cochrane Library (n=1497)
Duplikatenentfernung (n = 102 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 1874)
Ausgeschlossen (n = 1860)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=348)
• Falsches Studiendesign (n=1292)
• Falsche Entität (n=2)
• Vor 2021 publiziert (n=218)
Volltextscreening (n = 14)
Ausgeschlossen (n = 10)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=10)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 4)

**Suche III: Adjuvante Strahlentherapie**

Schlüsselfragen:

- Ist die adjuvante Strahlentherapie bei Risikofaktoren (ISUP 4-5, R1/Ro, PT3-4) nach radikaler Prostatektomie (PSA nicht messbar) im Vergleich zu einer frühen Salvage-Radiotherapie (PSA<0,5 ng/ml) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen und in Bezug auf die Akut- Spätfolgen zumindest gleichwertig)?

Am 20.08.2024 wurde eine systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten bei Medline und in der Cochrane Library durchgeführt, welche Publikationen von 2020 bis aktuell in deutscher und englischer Sprache einschloss. Da keine systematischen Reviews gefunden werden konnten, wurde für das Jahr 2024 ergänzend eine Suche nach RCTs mit der gleichen Suchstrategie vorgenommen.

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Radiotherapy, Adjuvant/ |
| 5 | ((radiation or radiotherap* or radiationtherap*) and adjuvant).ti,ab,kw. |
| 6 | 4 or 5 |
| 7 | exp Salvage Therapy/ |
| 8 | exp Radiotherapy/ |
| 9 | (radiation or radiotherap* or radiationtherap*).ti,ab,kw. |
| 10 | 8 or 9 |
| 11 | salvage.ti,ab,kw. |

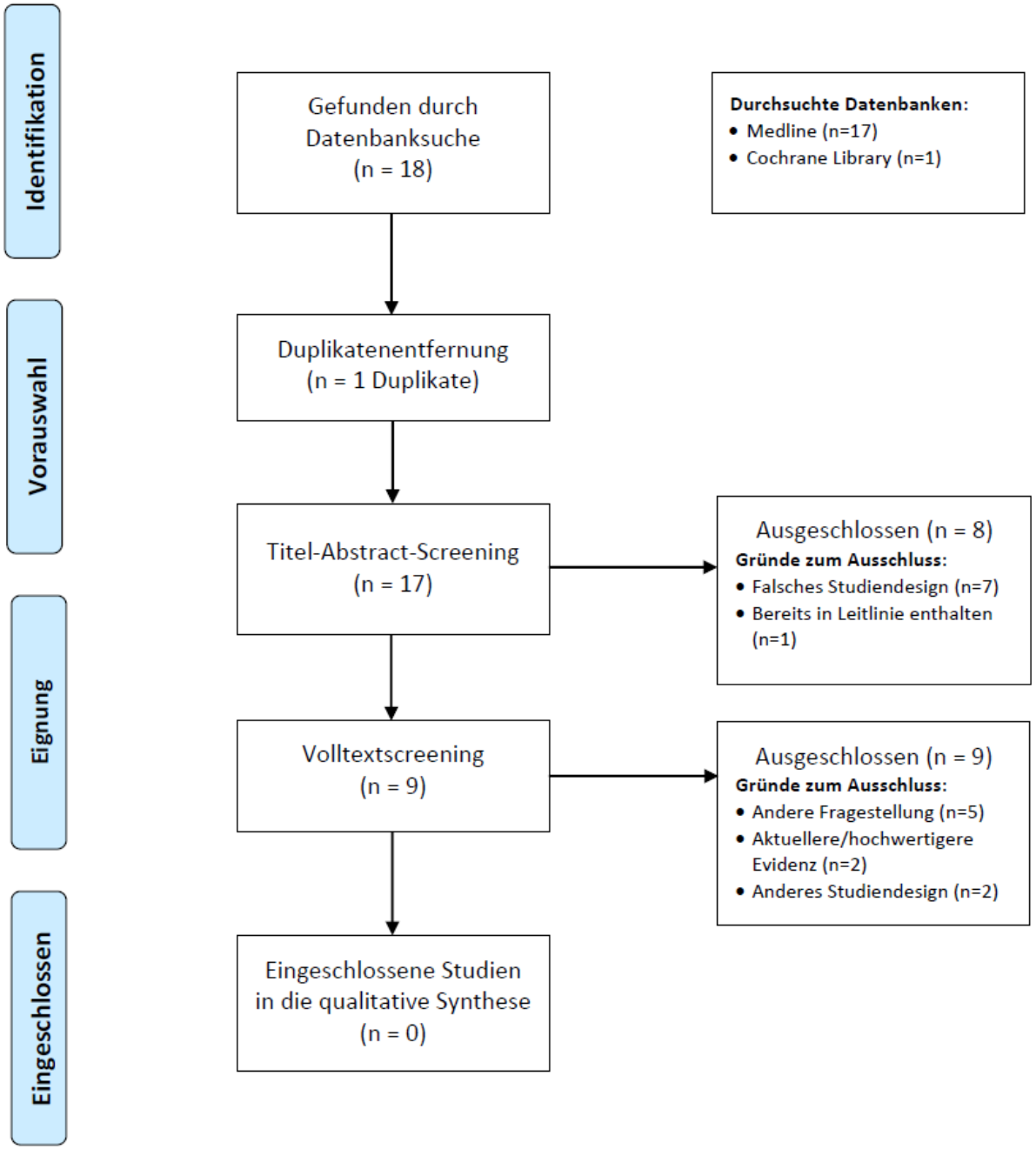
| | |
|---|---|
| 12 | 10 and 11 |
| 13 | 7 or 12 |
| 14 | 3 and 6 and 13 |
| 15 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. *(Suche nach RCTs)* |
| 16 | 14 and 15 |
| 17 | limit 16 to (yr="2020 -Current" and (english or german)) *(Suche nach Übersichtsarbeiten)*<br>limit 16 to (yr="2024 -Current" and (english or german)) *(Suche nach RCTs)* |

Cochrane Library

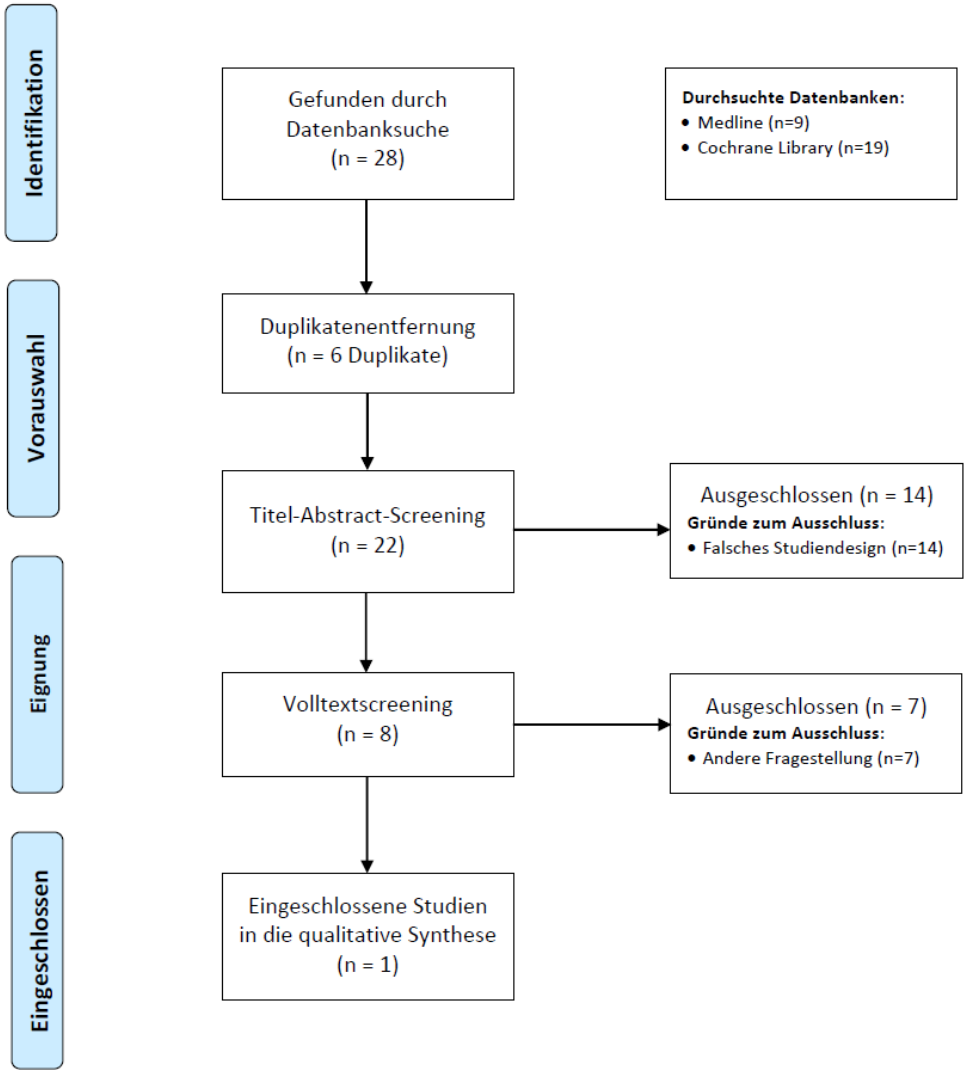
| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Radiotherapy, Adjuvant"] |
| #5 | ((radiation or radiotherap* or radiationtherap*) and adjuvant):ti,ab,kw |
| #6 | #4 or #5 |
| #7 | [mh "Salvage Therapy"] |
| #8 | [mh "Radiotherapy"] |
| #9 | (radiation or radiotherap* or radiationtherap*):ti,ab,kw |

| | |
|---|---|
| #10 | #8 or #9 |
| #11 | salvage:ti,ab,kw |
| #12 | #10 or #11 |
| #13 | #7 or #12 |
| #14 | #3 and #6 and #13 |
| #15 | #14 with Cochrane Library publication date Between Oct 2020 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |
| #16 | #14 with Publication Year from 2024 to 2024, in Trials |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 18)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=17)
• Cochrane Library (n=1)
Duplikatenentfernung (n = 1 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 17)
Ausgeschlossen (n = 8)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=7)
• Bereits in Leitlinie enthalten (n=1)
Volltextscreening (n = 9)
Ausgeschlossen (n = 9)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=5)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=2)
• Anderes Studiendesign (n=2)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 0)

PRISMA (RCTs):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 28)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=9)
• Cochrane Library (n=19)
Duplikatenentfernung (n = 6 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 22)
Ausgeschlossen (n = 14)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=14)
Volltextscreening (n = 8)
Ausgeschlossen (n = 7)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=7)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 1)

## 19. AG Radikale Prostatektomie

Für die von der AG definierten Schlüsselfragen wurde am 07.06.2024 eine Suche nach aggregierter Evidenz in Medline und der Cochrane Library gestartet. Eingeschlossen wurden nur Übersichtsarbeiten in englischer oder deutscher Sprache, die seit 2018 publiziert wurden. Um das Verzerrungsrisiko möglichst gering zu halten, lag der Fokus dabei auf Übersichtsarbeiten, die ausschließlich RCTs inkludierten oder separate Ergebnisauswertungen zu RCTs präsentierten.

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Prostatectomy/ |
| 5 | prostatectom*.ti,ab,kw. |
| 6 | (prostat* adj3 (remov* or resect*)).ti,ab,kw. |
| 7 | 4 or 5 or 6 |
| 8 | (open or radical or standard or conventional or simple).ti,ab,kw. |
| 9 | exp Organ Sparing Treatments/ |
| 10 | exp Robotic Surgical Procedures/ |
| 11 | (robot* or robot-assisted).ti,ab,kw. |
| 12 | exp Laparoscopy/ |
| 13 | (laparoscop* or endoscopic).ti,ab,kw. |
| 14 | 7 and 8 |

| | |
|---|---|
| 15 | 7 and 9 |
| 16 | 10 or 11 |
| 17 | 7 and 16 |
| 18 | 12 or 13 |
| 19 | 7 and 18 |
| 20 | 14 and (15 or 17 or 19) |
| 21 | 15 and (17 or 19) |
| 22 | 17 and 19 |
| 23 | 20 or 21 or 22 |
| 24 | 3 and 23 |
| 25 | exp animals/ not humans/ |
| 26 | 24 not 25 |
| 27 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 28 | 26 and 27 |
| 29 | limit 28 to (yr="2018 -Current" and (english or german)) |

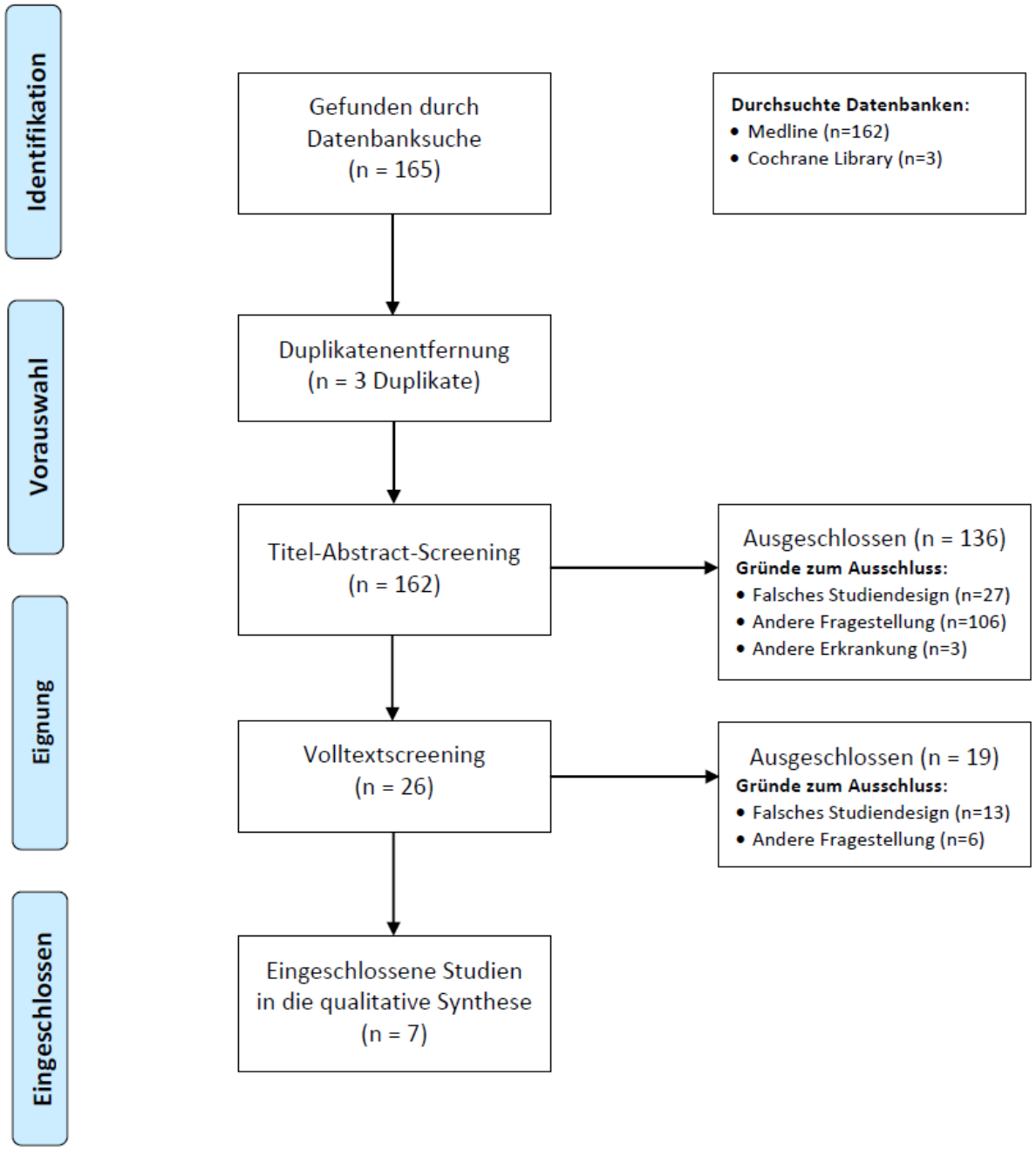
Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |

| | |
|---|---|
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Prostatectomy"] |
| #5 | (prostat* and (remov* or resect*)):ti,ab,kw |
| #6 | #4 or #5 or #6 |
| #7 | (open or radical or standard or conventional or simple):ti,ab,kw |
| #8 | #4 or #5 or #6 or #7 |
| #9 | [mh "Organ Sparing Treatments"] |
| #10 | [mh "Robotic Surgical Procedures"] |
| #11 | (robot* or robot-assisted):ti,ab,kw |
| #12 | [mh "Laparoscopy"] |
| #13 | (laparoscop* or endoscopic):ti,ab,kw |
| #14 | #7 and #8 |
| #15 | #7 and #9 |
| #16 | #10 or #11 |
| #17 | #7 and #16 |
| #18 | #12 or #13 |
| #19 | #7 and #18 |
| #20 | #14 and (#15 or #17 or #19) |
| #21 | #15 and (#17 or #19) |
| #22 | #17 and #19 |
| #23 | #20 or #21 or #22 |

| | |
|---|---|
| #24 | #3 and #23 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 165)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=162)
• Cochrane Library (n=3)
Duplikatenentfernung (n = 3 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 162)
Ausgeschlossen (n = 136)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=27)
• Andere Fragestellung (n=106)
• Andere Erkrankung (n=3)
Volltextscreening (n = 26)
Ausgeschlossen (n = 19)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=13)
• Andere Fragestellung (n=6)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 7)

## 20. Übergreifende Suche

Für die von der AG-übergreifende Suche, welche Evidenz für die AGs Radikale Prostatektomie, Brachtherapie, perkutane Strahlentherapie und Aktive Überwachung liefern sollte, wurde am 22.05.2024 eine Suche nach aggregierter Evidenz in Medline und der Cochrane Library gestartet. Eingeschlossen wurden nur Übersichtsarbeiten in englischer oder deutscher Sprache, die seit 2018 publiziert wurden.

Suchstrategien:

Medline

| # | Suche |
|---|---|
| 1 | exp Prostatic Neoplasms/ |
| 2 | (prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Radiotherapy/ |
| 5 | (radiation or radiotherap* or radiationtherap*).ti,ab,kw. |
| 6 | 4 or 5 |
| 7 | exp Prostatectomy/ |
| 8 | prostatectom*.ti,ab,kw. |
| 9 | (prostat* adj3 (remov* or resect*)).ti,ab,kw. |
| 10 | 7 or 8 or 9 |
| 11 | exp Brachytherapy/ |
| 12 | Brachytherap*.ti,ab,kw. |
| 13 | curietherap*.ti,ab,kw. |
| 14 | (radioisotope* or plaque therap* or radiotherap* or irradiation or radiation).ti,ab,kw. |
| 15 | (surface or intracav* or interstitial*).ti,ab,kw. |

| | |
|---|---|
| 16 | 14 and 15 |
| 17 | 11 or 12 or 13 or 16 |
| 18 | exp Watchful Waiting/ |
| 19 | active surveillance.ti,ab,kw. |
| 20 | (watch* adj2 wait*).ti,ab,kw. |
| 21 | ((careful* or prostat*) adj2 monitor*).ti,ab,kw. |
| 22 | ((defer* or delay* or expectant*) adj2 (treatment* or management*)).ti,ab,kw. |
| 23 | ((observ* or surveillance or monitoring) adj3 prostat*).ti,ab,kw. |
| 24 | 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 |
| 25 | exp Hormone Replacement Therapy/ |
| 26 | exp Hormone Antagonists/ |
| 27 | (Androgen Deprivation adj2 (Therap* or treatment*)).ti,ab,kw. |
| 28 | (hormone adj2 (Therap* or treatment*)).ti,ab,kw. |
| 29 | 25 or 26 or 27 or 28 |
| 30 | exp Dose Fractionation, Radiation/ |
| 31 | exp Dose-Response Relationship, Radiation/ |
| 32 | exp Radiotherapy Dosage/ |
| 33 | ((radiotherap* or radiat*) adj2 (dose or dosage or regimen* or schedule*)).ti,ab,kw. |
| 34 | (hypofractionat* or hypo-fraction* or hypofraction*).mp. |
| 35 | 30 or 31 or 32 or 33 or 34 |
| 36 | 6 and (10 or 17 or 24 or 29 or 35) |
| 37 | 10 and (17 or 24 or 29 or 35) |

| | |
|---|---|
| 38 | 17 and (24 or 29 or 35) |
| 39 | 24 and (29 or 35) |
| 40 | 29 and 35 |
| 41 | 36 or 37 or 38 or 39 or 40 |
| 42 | 3 and 41 |
| 43 | exp animals/ not humans/ |
| 44 | 42 not 43 |
| 45 | cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. |
| 46 | 44 and 46 |
| 47 | limit 46 to (yr="2018 -Current" and (english or german)) |

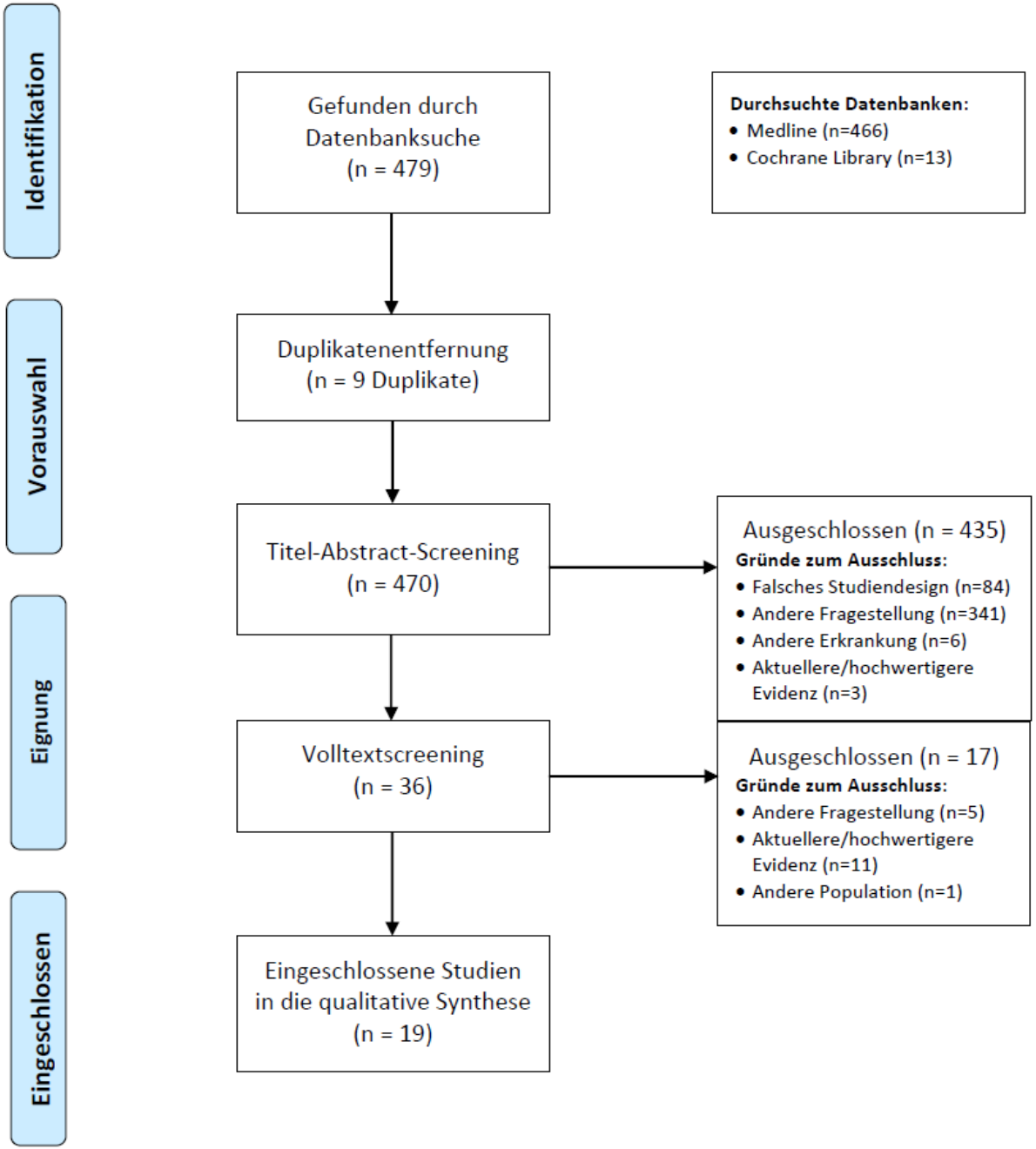
Cochrane Library

| # | Suche |
|---|---|
| #1 | [mh "Prostatic Neoplasms"] |
| #2 | ((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | [mh "Radiotherapy"] |
| #5 | (radiation or radiotherap* or radiationtherap*):ti,ab,kw |
| #6 | #4 or #5 |
| #7 | [mh "Prostatectomy"] |
| #8 | prostatectom*:ti,ab,kw |

| | |
|---|---|
| #9 | (prostat* and (remov* or resect*)):ti,ab,kw |
| #10 | #7 or #8 or #9 |
| #11 | [mh "Brachytherapy"] |
| #12 | Brachytherap*:ti,ab,kw |
| #13 | curietherap*:ti,ab,kw |
| #14 | (radioisotope* or plaque therap* or radiotherap* or irradiation or radiation):ti,ab,kw |
| #15 | (surface or intracav* or interstitial*):ti,ab,kw |
| #16 | #14 and #15 |
| #17 | #11 or #12 or #13 or #16 |
| #18 | [mh "Watchful Waiting"] |
| #19 | active surveillance:ti,ab,kw |
| #20 | (watch* and wait*):ti,ab,kw |
| #21 | ((careful* or prostat*) and monitor*):ti,ab,kw |
| #22 | ((defer* or delay* or expectant*) and (treatment* or management*)):ti,ab,kw |
| #23 | (observ* or surveillance or monitoring):ti,ab,kw |
| #24 | #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 |
| #25 | [mh "Hormone Replacement Therapy"] |
| #26 | [mh "Hormone Antagonists"] |
| #27 | (Androgen Deprivation and (Therap* or treatment*)):ti,ab,kw |
| #28 | (hormone and (Therap* or treatment*)):ti,ab,kw |
| #29 | #25 or #26 or #27 or #28 |
| #30 | [mh "Dose Fractionation, Radiation"] |

| | |
|---|---|
| #31 | [mh "Dose-Response Relationship, Radiation"] |
| #32 | [mh "Radiotherapy Dosage"] |
| #33 | ((radiotherap* or radiat*) and (dose or dosage or regimen* or schedule*)):ti,ab,kw |
| #34 | (hypofractionat* or hypo-fraction* or hypofraction*):ti,ab,kw |
| #35 | #30 or #31 or #32 or #33 or #34 |
| #36 | #6 and (#10 or #17 or #24 or #29 or #35) |
| #37 | #10 and (#17 or #24 or #29 or #35) |
| #38 | #17 and (#24 or #29 or #35) |
| #39 | #24 and (#29 or #35) |
| #40 | #29 and #35 |
| #41 | #36 or #37 or #38 or #39 or #40 |
| #42 | #3 and #41 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2024, in Cochrane Reviews |

PRISMA (Übersichtsarbeiten):


Identifikation
Vorauswahl
Eignung
Eingeschlossen
Gefunden durch Datenbanksuche (n = 479)
Durchsuchte Datenbanken:
• Medline (n=466)
• Cochrane Library (n=13)
Duplikatenentfernung (n = 9 Duplikate)
Titel-Abstract-Screening (n = 470)
Ausgeschlossen (n = 435)
Gründe zum Ausschluss:
• Falsches Studiendesign (n=84)
• Andere Fragestellung (n=341)
• Andere Erkrankung (n=6)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=3)
Volltextscreening (n = 36)
Ausgeschlossen (n = 17)
Gründe zum Ausschluss:
• Andere Fragestellung (n=5)
• Aktuellere/hochwertigere Evidenz (n=11)
• Andere Population (n=1)
Eingeschlossene Studien in die qualitative Synthese (n = 19)

Auf Basis der übergeordneten Recherche ergab sich die Frage, ob es neuere Publikationen zum Vergleich der Therapieoptionen Aktive Überwachung vs. Strahlentherapie vs. radikale Prostatektomie gibt. In den dort extrahierten Reviews wurden nur die 10-Jahresdaten der ProtecT Studie (NCT02044172, Hamdy et al. 2016, PMID: 27626136) berücksichtigt, wohingegen bereits in Version 7 dieser Leitlinie im Hintergrundtext die 15-Jahresdaten einflossen. Eine ergänzende strukturierte Handsuche ermittelte einen systematischen Evidenzbericht des NICE mit Einschluss der ProtecT Studie (NCT02044172) aus dem Jahr 2019 (Suche im März 2018; www.nice.org.uk/guidance/ng131/evidence/g-active-surveillance-radical-prostatectomy-or-radical-radiotherapy-in-people-with-localised-prostate-cancer-pdf-6779081780) zum Vergleich der Therapieoptionen, sowie die Publikation zu den 15-Jahres-Daten dieser Studie aus einer gezielten Suche im Studienregister (Hamdy et al. 2023, PMID: 36912538).

# 9. Evidenztabellen

## 1. Aktive Überwachung

### *10. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie/moderate und extreme Hypofraktionierung/Prostatektomie/Brachytherapie/Watchful Waiting/Aktive Überwachung/Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, rostatektomie, Brachytherapie. Watchful Waiting, **Aktive Überwachung**c, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere **Strahlentherapie**, moderate und extreme Hypofraktionierung, **Prostatektomie, Brachytherapie**, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie

Die übergreifende Literatursuche ergab für diese Schlüsselfrage zwei systematische Übersichtsarbeiten (veröffentlicht zwischen 2022 und 2023), von denen eine Publikation eine Metaanalyse durchgeführt hat (Abdelhafez 2022). Eine Übersichtsarbeit enthielt ausschließlich Längs- und Querschnittsstudien (Abdelhafez 2022). Die andere Übersichtsarbeit umfasste randomisierte kontrollierte Studien, Querschnittsstudien, Kohortenstudien und Daten aus Krankenhausreihen und Registern (Thompson 2023). Thompson 2023 verglich aktive Überwachung mit aktiver Behandlung (Operation/radikale Prostatektomie und Radiotherpaie) und krebsfreien Kontrollen. Abdelhafez 2022 führte ein ebenfalls einen Vergleich zwischen aktiver Überwachung und einer aktiven Behandlung (radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie, Brachytherapie) durch. Beide Übersichtsarbeiten berichteten ausschließlich über patientenrelevante Endpunkte. Abdelhafez 2022 untersuchte die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Thompson 2023 berichtete ebenfalls über die gesundheitsbezogene Lebensqualität und zusätzlich über die mentale Gesundheit, die körperliche Gesundheit, die Harn- und Sexualfunktion.

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Thompson 2023**<br><br>PMID: 36156268 | Systematic review<br><br><u>n=19 studies</u> published between 1995 & 2021<br><br><u>Study design</u><br>• n=5 RCTs<br>• n=5 cross sectional studies<br>• n=7 cohort studies<br>• n=1 hospital series | To perform a systematic review evaluating the long-term patient-reported outcomes regarding mental health, and sexual and urinary function in patients on active surveillance. | • patients with CaP<br><br>• ≥ 5 yrs following CaP diagnosis/ treatment (=follow-up)<br><br>• using a validated patient-reported outcome measure (PROM) instrument<br><br>• n=20.772 patients | • Active Surveillance (AS) n=3.643 patients | • <u>active treatment:</u> surgery or radiation therapy (RT) n=14.651 patients<br><br>• CaP-free controls n=2.478 | **<u>general HRQoL & mental health</u>**<br>• **<u>all studies:</u>** HRQoL for patients on AS better/similar to patients undergone surgery/radiotherapy. Comparable to individuals without cancer<br>• **<u>patients on AS in general:</u>** good overall HRQoL outcomes and psychological well-being<br><br>• **<u>AS vs. Active Treatment</u>**<br>· **<u>all studies:</u>** no difference in general HRQoL PROMs<br>· **<u>safe AS:</u>** depends on adherence to | • differences in specific functional outcomes between patients on AS and surgery or radiotherapy, ≥5 yr after treatment<br><br>• patients on AS reported good quality of life, similar to that in individuals without CaP | **<u>Quality assessment:</u>**<br>"serious" RoB: n=19 studies<br><br>**<u>Heterogeneity:</u>**<br>• high clinical and methodological heterogeneity of included studies<br><br>**<u>Limitations:</u>**<br>• follow-up protocols varied considerably between studies and within patients in the same study |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | • n=1 registry<br><br>Study locations<br>USA, Finnland, Sweden, Iceland, Australia, Netherlands, UK<br><br>Search date<br>between 1974 & February 2022<br><br>**2+** | | | | | intensive surveillance → may impact psychological well-being of patients.<br>· **anxiety:** often: feelings of "not doing anything" may prompt a change to active treatment despite a lack of objective measures of disease progression<br>· **long-term mental health PROMs**: similar between AS & active treatment<br><br>**Physical health**<br>• no generalizable tendencies regarding physical health measures, self-reported physical health, bowel function were mentioned between the groups<br><br>**Urinary function**<br>• **AS vs. Active Treatment (particular RP)**<br>· **preservation of continence:** even after extended periods (continence was better in the AS group)<br>· **obstructive voiding symptoms:** more common in AS than postoperative patients<br>· **Prolonged AS:** offers long term benefits vs. active treatment in the form of continence preservation<br><br>• **AS patients vs. general population**<br>· **lower urinary tract symptoms:** not related to cancer but rather to the ageing process.<br><br>**Sexual function** | • AS should continue to be a recommended management strategy for appropriately selected patients | • occasionally: studies used the same patient cohort; these were still included as the individual study reported on different measures or subgroups of patients<br>• multiple different questionnaires<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br>• no investigation of publication bias<br><br>**Conflicts of interest:**<br>Marlon Perera is sponsored by the Australian-America Fulbright Commission administered through a 2021–2022 Fulbright Future Scholarship funded by The Kinghorn Foundation. Sigrid Carlsson is supported by a NIH/NCI grant K22-CA234400.<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>Sidney Kimmel Center for Prostate and Urologic Cancers at MSKCC is supported by National Institutes of Health/National Cancer Institute Cancer Center Support Grant to Memorial Sloan Kettering Cancer Center (P30 CA008748). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • **AS vs. Active Treatment**<br>· **sexual function:** included studies showed better/comparable results in AS group than in the active treatment group<br>· **sexual PROMs:** superior after longer periods of AS. Preservation of sexual function: key motivation for instigating AS (consideration of age-related changes)<br>• **AS vs. CaP-free patients**<br>· n=2 no statistically significant difference<br>· n=5 numerically, worse sexual function in patients on AS | | |
| **Abdelhafez 2022**<br>**PMID: 35530570** | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=9 studies published between 2010 & 2020<br><br>Study design<br>• n=7 longitudinal studies<br>• n=2 cross-sectional studies<br><br>Study locations not reported<br><br>Search date between April 2010 & March 2020<br><br>2- | To examine the health-related quality of life (HRQoL) of patients with prostate cancer managed with active surveillance compared with those who receive definitive treatment using the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) Survey. | • adult men with clinically localised PCa<br><br>• n=2.599 patients<br><br>Sample size from 163 to 879<br><br>follow-up: minimal 12-month | • Active surveillance (AS) | definitive treatment<br>• radical prostatectomy (RP)<br><br>• external beam radiation therapy (EBRT)<br><br>• brachytherapy (BT) | **HRQoL**<br><br>**definitive treatment (RP, EBRT, BT) vs. AS**<br>• 5 studies with 2.599 participants<br>• AS: 555 participants<br>• definitive treatment: 2.044 participants<br>• MD: 3.96 (95% CI: 2.17, 5.75); $I^2$=0%, p = 0.89 | • patients with prostate cancer managed with AS report less impacts on their HRQoL compared to patients who receive definitive treatments | **Quality assessment:** was performed, but no summary of the risk of bias assessment is available<br><br>**Limitations:**<br>• only five of the nine studies included here were comparative studies; a limited meta-analysis on the comparative studies had to be provided<br>• relatively small number of cases in the included studies<br>• relatively short follow-up of patients, which did not exceed 36 months in most of the studies<br>• number of patients per study is not always given<br>• not every included study has a baseline- |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | and follow-up comparison.<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br>• no data extraction in duplicate<br>• no analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br>• no adequate investigation of publication bias<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>not mentioned |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| AS | active surveillance |
| BT | brachytherapy |
| CaP | prostate cancer |
| EBRT | external beam radiotherapy |
| EPIC | Expanded Prostate Cancer Index Composite |
| HRQoL | health-related quality of life |
| MD | Mean difference |
| PCa | prostate cancer |
| PROM | patient-reported outcome measure |

| | |
|---|---|
| RCT | randomized-controlled-trial |
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| RT | radiotherapy |
| yrs | years |

## *11. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie/moderate und extreme Hypofraktionierung/Prostatektomie/Brachytherapie/Watchful Waiting/Aktive Überwachung/Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

Einschluss: SRs; ab 2018

**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom

**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, **Watchful Waiting, Aktive Überwachung**, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie

Die Literaturrecherche ergab für diese Schlüsselfrage drei umfassende Vergleichsstudien und eine Netzwerk-Metaanalyse (veröffentlicht zwischen 2018 und 2021). In der umfassenden Vergleichsstudie von Wilt 2021 mit ausschließlich randomisierten kontrollierten Studien wurden onkologische Endpunkte (Mortalität, Zeit bis zur Metastasierung/Progression) und patientenrelevante Endpunkte (erektile Dysfunktion, Urinfunktion, Darmfunktion) berichtet. Die Netzwerk-Metaanalyse von Zhen 2021 mit randomisierten Studien und retrospektiven Studien berichtete getrennt nach Studiendesign über onkologische Endpunkte (Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität). In einer weiteren umfassenden Vergleichsstudie von Adam 2018 mit randomisierten Studien, prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien wurde ein patientenrelevanter Endpunkt (gesundheitsbezogene Lebensqualität) untersucht. Eine weitere umfassende Vergleichsstudie von Avila 2018 mit randomisierten Studien und prospektiven Längsschnittstudien berichtete ausschließlich über patientenrelevante Endpunkte (Urinfunktion, Darmfunktion und sexuelle Funktion).

| Referenz | Studiencharakteristika/ LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Umfassende Vergleichsstudien zu onkologischen & patientenrelevanten Outcomes** | | | | | | | | |
| **Wilt 2021**<br><br>PMID: 33350857 | Comparative Effectiveness Review/ Systematic Review<br><br>n=17 studies published between 2004 & 2020<br><br>Study design<br>n=17 RCTs<br><br>Study locations:<br>not reported<br><br>Seach date:<br>from January 2013 to January 2020<br><br>**1-** | The purpose was to identify new information and update previous Agency for Healthcare Research and Quality and American Urological Association funded reviews evaluating treatments for clinically localized prostate cancer. | clinically localized prostate cancer (CLPC) | • WW<br>• PSA-based AM<br>• AS<br>• RP<br>• EBRT<br>• 3D-CRT + ADT<br>• EBRT + ADT<br>• ERBT + neoadjuvant & concurrent ADT<br>• conventionally fractionated EBRT | • RP<br>• AM<br>• PDT<br>• EBRT<br>• EBRT + ADT<br>• 3D-CRT + ADT with LDR-PB boost<br>• EBRT + concurrent & adjuvant ADT<br>• ultra-hypofractionated EBRT | **WW vs. RP**<br><br>• **All-cause mortality (~20-yrs follow-up)** (2 RCTs):<br>SPCG-4: RR 1.23 (95% CI: 1.10-1.38)<br>PIVOT: RR 1.09 (95% CI: 0.98-1.22)<br><br>• **All-cause mortality (~25-yrs follow-up)**<br>(1 RCT): RR 1.12 (95% CI: 1.03-1.2)<br><br>• **PCa-specific mortality (~20-yrs follow-up)** (2 RCTs):<br>SPCG-4: RR 1.57 (95% CI: 1.19-2.07)<br>PIVOT: RR 1.54 (95% CI: 0.97-2.45)<br><br>• **PCa-specific mortality (~25-yrs follow-up)** (1 RCT): RR 1.54 (95% CI: 1.19-2.00) | • RP reduces mortality vs WW in clinically detected CLPC but causes more harms. Effectiveness may be limited to younger men and those with intermediate risk disease.<br><br>• AM results in little to no mortality difference vs surgery or EBRT plus ADT.<br><br>• Little information exists on other treatments, the effects of patient and tumor factors, the effects of WW or AS in screen detected CLPC, or use of | **Quality assessment:**<br>Performed with Cochrane ROB tool; results not available<br><br>**Limitations:**<br>• no validated thresholds exist to define effect size magnitude to determine "clinically important differences" or establish criteria to define "small", "moderate" or "large" effects by intervention or across outcomes; therefore, varying thresholds to define effect size estimates (whether by patients, clinicians, health systems or guideline members) may alter |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • **Metastases (~20-yrs follow-up)** (1 RCT):<br>RR 1.54 (95% CI: 1.24-1.93)<br><br>• **Metastases (~25-yrs follow-up)** (1 RCT):<br>RR 1.63 (95% CI: 1.3-2.00)<br><br>• **Metastases/systemic progression (~20-yrs follow-up)** (1 RCT):<br>RR 1.45 (95% CI: 0.98-2.14)<br><br>• **Erectile dysfunction (10 yrs follow-up)**<br>(1 RCT): RR 0.82 (95% CI: 0.72-0.93)<br><br>• **Urinary incontinence (>1 pad per day)**<br>(1 RCT): RR 0.25 (95% CI: 0.12-0.53)<br><br>**PSA-based AM vs. EBRT + ADT** (1 RCT)<br><br>• **All-cause mortality (10 yrs follow-up):**<br>RR 1.07 (95% CI: 0.8-1.5)<br><br>• **PCa-specific mortality (10 yrs follow-up):** Peto OR 1.96 (95% CI: 0.63-6.12)<br><br>• **Metastases (10 yrs follow-up):** RR 2.1 (95% CI: 1.15-3.7)<br><br>• **Erectile dysfunction (6 yrs follow-up):**<br>RR 0.97 (95% CI: 0.89-1.05)<br><br>• **Urinary incontinence (6 yrs follow-up):**<br>RR 2.37 (95% CI: 1.34-4.19)<br><br>**AS vs. PDT** (1 RCT)<br><br>• **Erectile dysfunction (24 months follow-up):** RR 0.31 (95% CI: 0.2-0.5) | MRI for detection or surveillance. | certainty of evidence & clinical/policy decisions<br>• no studies assessed the role of AS or the role of WW in men with screen detected CLPC; additionally, no studies evaluated the comparative effectiveness of interventions of men diagnosed or undergoing surveillance using MRI assessment and targeted biopsies<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no comprehensive literature search strategy (experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect<br>• no interpretation /discussion of the likely impact of RoB on the results<br>• no investigation of heterogeneity<br>• no investigation of publication bias<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>This project was funded under Contract No. HHSA290201500008I/Task Order 75Q80119F32008 from the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services (HHS). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • **Urinary incontinence (24 months follow-up):** RR 0.5 (95% CI: 0.24-1.05)<br><br>• **Urinary retention (24 months follow-up):** RR 0.06 (95% CI: 0.01-0.24)<br><br>**RP vs. AM** (1 RCT)<br><br>• **All-cause mortality (10 yrs follow-up):**<br>RR 0.92 (95% CI: 0.65-1.30)<br><br>• **PCa-specific mortality (10 yrs follow-up):** Peto OR 0.62 (95% CI: 0.20-1.87)<br><br>• **Metastases (10 yrs follow-up):**<br>Peto OR 0.40 (95% CI: 0.22-0.72)<br><br>• **Urinary incontinence (pad use) (72 months follow-up):** RR 2.07 (95% CI: 1.44-2.98)<br><br>• **Erectile dysfunction (72 months follow-up):** RR 1.19 (95% CI: 1.10-1.28)<br><br>• **Fecal incontinence (72 months follow-up):** Peto OR 0.74 (95% CI: 0.31-1.75) | | |
| **Netzwerk-Metaanalysen zu onkologischen Outcomes** | | | | | | | | |
| **Zhen 2021**<br><br>PMID: 34319588 | Systematic review with network meta-analysis<br><br>n=22 studies:<br>published between 2004 & 2019<br><br>Study design:<br>n=7 RCT<br>n=15 retrospective | Comparison on the relative efficacy and prognosis benefits of radical prostatectomy, active surveillance and radiotherapy on cancer-specific mortality (CSM) and all-cause mortality (ACM). | patients with low-risk PCa<br>n=185.363<br><br>Sample size:<br>• 147–60.290 patients<br>• median sample size: 1.548 patients | radical prostatectomy (RP) | • active surveillance (AS)<br><br>• radiotherapy (RT)<br>· external beam radiotherapy (EBRT) | *In the following, only the results of the RCTs are presented for the pairwise meta-analysis of CSM & ACM (reason: deviations in the pooled observational & RCT data in the text & figures)*<br><br>**Pairwise meta-analysis of CSM**<br><br>**RP vs. AS** (4 RCTs)<br>OR: 0.61 (95% CI: 0.40, 0.92); $I^2$=0% | • In this Bayesian analysis on low-risk PCa, the best oncological outcomes were accomplished by RP or BT.<br><br>• BT for low-risk PCa was associated with a similar risk of CSM when compared with RP; both RP & BT demonstrate a | **Quality assessment:**<br>• majority of RCTs were of high quality, one study was of unknown risk<br>• 9 out of 15 retrospective studies were of high quality<br>• there were no studies that should have been excluded due to poor quality or different baseline characteristics |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Study locations:<br>Japan, USA, United Kingdom, Sweden, Norway, Canada, Chile, Italy<br><br>Seach date:<br>from January 2004 to June 2020<br><br>• **studies overall: 2+**<br><br>• **RCTs analyses: 1-** | | • n=9 studies included <1.000 patients<br>• n=4 studies included more than 20.000 patients<br><br>Age:<br>• mean or median ages: from 50 to 74.1 yrs<br>• mean age: 65.2 yrs<br>• 3 studies: no data<br><br>Median follow-up period<br>• based on individual patient data (interquartile range): 7.05 yrs (3.8–15) | | · brachytherapy (BT) | **Pairwise meta-analysis of ACM**<br><br>**RP vs. AS** (2 RCTs)<br>OR: 0.77 (95% CI: 0.51, 1.16); I²=51%<br><br>**Network meta-analysis for CSM**<br>*The pooled results of the retrospective studies & the RCTs are presented below.*<br><br>**RP vs. AS**<br>OR: 0.46 (95% CI: 0.34-0.64)<br><br>**AS vs. EBRT**<br>OR: 0.70 (95% CI: 0.45-1.07)<br><br>**rank probabilities**<br>• BT (0%), RP (0%) & EBRT (4%) are three recommended options for low-risk PCa in terms of ACM<br><br>**Network meta-analysis for ACM**<br>n=14 studies on RP, AS, EBRT & BT<br>• Based on the established network, compared with results from the traditional pairwise meta-analysis, although BT failed to show a clinically superior advantage for ACM over other treatment modalities, according to rank probability, BT was still recommended as the optimal choice in terms of ACM followed by RP (2%), EBRT (43%) & AS (56%)<br>• no statistical difference among four treatments in ACM as outcome<br>• all the potential scale reduction factors were close to 1.00, so the model was proven convergent & stable<br>• in terms of the node spilt analysis, all p values exceeded .05 & consistency model was selected according to our 3-level hierarchical model, whether included study is observational study or RCT would | significantly increased risk of CSM when compared with EBRT and AS.<br><br>• While in terms of ACM, four treatment modalities posed comparable risks though brachytherapy ranked first in the histogram. | **Heterogeneity:**<br>• pairwise meta-analysis: none of the aforementioned variables (publication year, age of participants, follow-up period, research quality) was the source of heterogeneity<br>• network meta-analysis: heterogeneity was not reported<br><br>**Limitations:**<br>• very low quality of the evidence as a result of the sparse data currently available and the small number of RCTs. Some of the studies were retrospectively designed which may lead to a possible limitation of selection bias, detection bias and performance of analysis bias; thus, a 3-level hierarchical Bayesian model was built to make the results more convincible<br><br>• Bayesian framework yielded wider CI than pairwise meta-analysis because the framework accounted for the uncertainty in the estimation of the heterogeneity. The estimate of network meta-analysis was less precise than the estimate from the pairwise meta-analysis which may result in inconsistency between pairwise meta-analysis & network meta-analysis<br><br>• this study included the time span over 1999–2017, |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | not increase heterogeneity to our meta-analysis; thus, the adjustment is not needed | | during which patient characteristics & diagnosis approaches may have changed a lot<br><br>• this research is a network meta-analysis; the researchers could only provide indirectly comparison<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:** not reported |
| **Umfassende Vergleichsstudien zu patientenrelevanten Outcomes** | | | | | | | | |
| **Adam 2018**<br><br>**PMID: 29361950** | Systematic review<br><br>n=13 studies published between 2000 & 2016<br><br>Study design<br>• n=3 RCTs<br>• n=7 observational prospective cohort studies<br>• n=3 observational retrospective cohort studies<br><br>Study locations<br>Norway, UK, Sweden, US, Italy, | To identify all studies assessing health-related quality of life (HRQoL) among long-term prostate cancer (PC) survivors by primary intervention. | • localized PC (defined as TNM stage T1 & T2)<br>• long-term PC survivors<br>• primary intervention<br><br>Sample size<br>46-1.463 patients<br><br>Age:<br>between 62 & 80 yrs<br><br>Follow-up: | • radical prostatectomy (RP)<br>• external beam radiotherapy (EBRT)<br>• androgen deprivation therapy (ADT)<br>• active surveillance (AS)<br>• watchful waiting (WW)<br>• controls from the general population (CGP) | **HRQoL for localized PC**<br>• n=3 studies (+ CGP)<br>• AS vs. RP vs. EBRT (1 RCT)<br>• RP vs. EBRT (1 RCT)<br>• AS vs. EBRT (1 observational study)<br><br>· These 3 studies show long-term survivors with localized stage PC have comparable HRQoL independent from the chosen intervention.<br>· PC survivors don't experience any reduction in their HRQoL (just deficits in physical function, when compared with CGP (n=1 observational study) | • robust data from two RCTs and one observational study, comparing HRQoL by primary intervention in localized PC survivors, suggest that HRQoL does not seem to differ by intervention. | **Quality assessment:**<br>was performed, but the quality of evidence are not available<br><br>**Heterogeneity:**<br>• heterogeneous studies: varied in terms of intervention comparison groups, instruments used, and whether/how studies reported results on primary interventions for localized PC, locally advanced PC, or on both together without distinction<br><br>**Limitations:** |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Denmark, Japan, Netherlands<br><br>Search date<br>in January 2017<br><br>**2-** | | between 5 & 14.7 yrs | | · EBRT had an effect on bowel function<br>(n=1 RCT; n= 1 observational study)<br>· RP had the greatest negative effect on<br>urinary & sexual function, compared to<br>survivors on AS or survivors treated with<br>EBRT (n=1 RCT) | | • systematically reported but not pooled main results<br>• due to the limitations and variations of the instruments, and comparison groups of the included studies, result pooling was not possible for the observational studies, or for the RCTs<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched)<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>none |
| **Ávila 2018**<br><br>**PMID: 29673922** | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=60 studies<br>published between 2005 & 2017<br><br>Study design<br>• n=8 RCTs<br>• n=52 prospective longitudinal studies<br><br>Study locations<br>not reported<br>Seach date<br>from January 2005 to March 2017<br><br>**2+** | To assess the impact of primary treatments with curative intention in patients with localized prostate cancer, measured with Patient-Reported Outcomes (PROs), and to examine differences among modalities within treatments. | • clinically localized PCa<br>• primary treatments with curative intention<br><br>Age Median:<br>56-75 yrs<br><br>Sample size<br>16-1.806 patients<br><br>follow-up<br>• 12–24 months (n=55 studies)<br>• 5 yrs (n=3 studies)<br>• 6 yrs (n=2 studies) | • Radical Prostatectomy (RP)<br>· Robot-Assisted (RA)<br>· Laparoscopic Prostatectomy (LP)<br>· Open Radical Prostatectomy (ORP)<br><br>• external Radiotherapy (eRT)<br>· Proton Therapy (PT)<br>· Stereotactic (SB)<br>· Intensity Modulated (IM)<br>· External Beam (EB)<br>· 3-Dimensional (3D) radiotherapy)<br><br>• interstitial Brachytherapy (iBT)<br>· low-dose-rate Brachytherapy (LDR-BT)<br>· high-dose-rate Brachytherapy (HDR-BT) | **Radical Prostatectomy (among subgroups: RA, LP, ORP) at 1st year**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· large worsening<br>· no statistically significant differences<br>· n=15 studies, $I^2$=77.3%<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· small improvement<br>· n=15 studies, $I^2$>54.0%<br><br>• **urinary function**<br>· moderate-large worsening without statistically significant<br>· n=24 studies, $I^2$=83.3%<br><br>• **urinary function**<br>· presented stability<br>· n=24 studies, $I^2$=84.4% | • no remarkable differences in PRO appeared between modalities within each treatment<br>• available evidence supports brachytherapy as possible alternative to radical prostatectomy for patients seeking an attempted curative treatment limiting the risk for urinary incontinence and sexual dysfunction | **Quality assessment:**<br>• low RoB: n=34 studies<br>• moderate RoB: n=16 studies<br>• high RoB: n=10 studies<br><br>**Heterogeneity:**<br>• the different treatment modalities were a source of heterogeneity<br><br>**Limitations:**<br>• final exclusion of studies is not completely comprehensible<br>• the relatively few studies with follow-up beyond 2 years limited the mid-and long-term evidence available<br><br>**AMSTAR-2:** |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | • | • High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)<br><br>• Active Surveillance (AS)<br><br>→ **there were no**<br>• **comparison groups** | • **<u>sexual function</u>**<br>· large worsening<br>· n=25 studies, $I^2$=92.9%<br><br>• **<u>sexual bother</u>**<br>· moderate worsening<br>· n=23 studies; $I^2$=91.6%<br><br>• **<u>bowel function</u>**<br>· changes negligible<br>· n=19 studies, $I^2$=77.7%<br><br>• **<u>bowel bother</u>**<br>· changes negligible<br>· n=19 studies, $I^2$=46.6%<br><br>*→ until here: most of the data come from ORP cohorts*<br><br>**<u>External Radiotherapy (among subgroups: PT, SB, IM, EB, 3D) at 1st year</u>**<br><br>• **<u>urinary incontinence</u>**<br>· small worsening without statistically significant differences among modalities<br>· n= 14 studies, $I^2$=23.1<br><br>• **<u>urinary irritative-obstructive</u>**<br>· almost all analyses showed no change<br>· n=15 studies, $I^2$=76.8 %<br><br>• **<u>urinary function</u>**<br>· worsening is negligible in most analyses<br>· n=21studies, $I^2$=44.2%<br><br>• **<u>urinary bother:</u>**<br>· worsening is negligible in most analyses<br>· n= 19 studies, $I^2$= 59.6% | | • no comprehensive literature search strategy (e.g. not searched at least 2 databases; trial/study registries were not searched)<br>• no data extraction in duplicate<br><br>**<u>Conflicts of interest:</u>**<br>none<br><br>**<u>Funding/Support and role of the sponsor:</u>**<br>was described in detail in the study |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | • **sexual function at the 1st and 2nd year**<br>· moderate worsening, except for stereotactic radiotherapy, with no change<br>· n=24 studies, $I^2$= 64,9%<br><br>• **sexual bother**<br>· high heterogeneity<br>· n=15 studies, $I^2$= 85.8%<br><br>• **bowel function**<br>· changes were small in most analyses<br>· n=23 studies, $I^2$=62.5%<br><br>• **bowel bother**<br>· changes were small in most analyses<br>· n=19 studies, $I^2$=46.6%<br>· moderate worsening was observed only for the modalities of external beam & 3D radiotherapy<br><br>**Brachytherapy (among subgroups: LDR-BT, HDR-BT) at 1st year**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· small worsening<br>· just LDR<br>· n=6 studies, $I^2$=0%<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· small worsening<br>· just LDR<br>· n=7 studies, $I^2$=35.3%<br><br>• **urinary function**<br>· small worsening<br>· n=9 studies, $I^2$=61.7%<br><br>• **urinary bother**<br>· small worsening<br>· n=9 studies, $I^2$=65% | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | • **sexual function**<br>· small worsening<br>· n=8 studies, $I^2$= 18.5%<br><br>• **sexual bother**<br>· small worsening<br>· n=8 studies, $I^2$= 47.7%<br><br>• **bowel bother**<br>· small worsening also estimated for almost all bowel bother evaluations<br><br>• **bowel function**<br>· changes in bowel function were mainly negligible<br><br>Differences between low- and high-dose-rate brachytherapy were not statistically significant, except for sexual function at the 3rd year<br><br>**High-Intensity Focused Ultrasound**<br>**1 year after diagnosis**<br>• no statistically significant change<br>• n=3 studies, $I^2$=0%<br><br>**Active Surveillance**<br>**1 year after diagnosis**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· n=2 studies<br>· MD IV: -0.15 (95% CI: -0.47, 0.17), $I^2$=89%<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· n=2 studies<br>· MD IV: 0.05 (95% CI: -0.09, 0.19) $I^2$= 44%<br><br>• **sexual function**<br>· n= 4 studies<br>· MD IV: -0.18 (95%CI: -0.38, 0.03), $I^2$=64%<br>• **bowel function** | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | · n=2 studies<br>· MD IV: 0.02 (95%CI: -0.08, 0.13), $I^2$=0%<br><br>• **<u>bowel bother</u>**<br>· n=2 studies<br>· MD IV: 0.07 (95%CI: -0.08, 0.22), $I^2$=0% | | |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| 3D | 3-Dimensional radiotherapy |
| 3D-CRT | 3-dimensional conformal radiation therapy |
| ACM | all-cause mortality |
| ADT | androgen deprivation therapy |
| AM | active monitoring |
| AS | active surveillance |
| BT | brachytherapy |
| CGP | controls from the general population |
| CLPC | clinically localized prostate cancer |
| CRYO | cryoablation |
| CSM | cancer-specific mortality |
| EB | External Beam |
| EBRT | external beam radiation therapy |
| EMP | estramustine phosphate |
| eRT | external Radiotherapy |
| ET | endocrine therapy |
| HDR-BT | high-dose-rate Brachytherapy |
| HIFU | High-Intensity Focused Ultrasound |
| HRQoL | health-related quality of life |
| iBT | interstitial Brachytherapy |
| IM | Intensity Modulated |
| LDR-BT | low-dose-rate Brachytherapy |
| LDR-PB | low dose rate - prostate brachytherapy |
| LHRH | luteinizing hormone-releasing hormone |
| LP | Laparoscopic Prostatectomy |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| OR | odds ratio |
| ORP | Open Radical Prostatectomy |
| OS | overall survival |
| PC | prostate cancer |
| PCa | prostate cancer |
| PDT | photodynamic therapy |
| PIVOT | Prostate Cancer Intervention vs Observation Trial |

| | |
|---|---|
| PROs | Patient-Reported Outcomes |
| PSA | prostate specific antigen |
| PT | Proton Therapy |
| RA | Robot-Assisted |
| RCT | randomised controlled trial |
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| RR | risk ratio |
| RT | radiotherapy |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| SB | Stereotactic |
| SPCG4 | Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 |
| SUCRA | surface under the cumulative ranking curves |
| WW | watchful waiting |
| yrs | years |

## *12. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie/moderate und extreme Hypofraktionierung/Prostatektomie/Brachytherapie/Watchful Waiting/Aktive Überwachung/Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie/moderate und extreme Hypofraktionierung, **Prostatektomie**, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, **Watchful Waiting**, **Aktive Überwachung**, **Hormontherapie**

Die übergreifende Literatursuche ergab für diese Schlüsselfrage vier systematische Übersichtsarbeiten (veröffentlicht zwischen 2019 und 2021), von denen drei Publikationen eine Metaanalyse durchgeführt haben (Chan 2021, Luo 2021 b, Vernooij 2020). Von den vier Übersichtsarbeiten enthielten zwei Publikationen (Chan 2021, Vernooij 2020) ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien. Die Übersichtsarbeit von Luo 2021 b enthielt ebenfalls randomisierte Studien, aber auch Primärstudien, deren Studiendesign nicht näher beschrieben wurde. Die Übersichtsarbeit von Maggi 2019 enthielt neben Kohortenstudien auch randomisierte Studien, Längsschnittstudien, Querschnittsstudien und Surveys. Chan 2021 verglich abwartende Therapien (Watchful waiting, Beobachtung, aktive Überwachung, Placebo), neoadjuvante Hormontherapie und verzögerte radikale Prostatektomie mit sofortiger radikaler Prostatektomie. Die Übersichtsarbeit von Luo 2021 b führte ein Vergleich zwischen radikaler Prostatektomie und Beobachtung durch. Vernooij 2020 verglich die radikale Prostatektomie mit aktiver Überwachung und Watchful waiting. In der Übersichtsarbeit von Maggi 2019 gab es keine direkten Vergleichsgruppen, es wurden aber Ergebnisse zur radikalen Prostatektomie und zur aktiven Überwachung dargestellt, welche sich auf patientenrelevante Endpunkte (psychische Belastung, Depression, Ängste) bezogen. Die Übersichtsarbeit von Chan 2021 berichtete ausschließlich über onkologische Endpunkte (Gesamtüberleben, krebsspezifisches Überleben, progressionsfreies Überleben, Todesfälle insgesamt, krebsbedingte Todesfälle). Luo 2021 b untersuchte sowohl onkologische Endpunkte (Gesamtüberleben, krebsspezifisches Überleben, Progression) als auch patientenrelevante Endpunkte (Lebensqualität, Ängste, depressive Stimmung, Wohlbefinden und Gefühl von Sinnhaftigkeit, erektile Funktion, Harnfunktion). Die Übersichtsarbeit von Vernooij 2020 befasste sich ebenfalls mit onkologischen Endpunkten (Mortalität, Morbidität, Progressionsrisiko, Risiko der Entwicklung einer metastasierten Erkrankung) und patientenrelevanten Endpunkten (Lebensqualität, Harnfunktion, erektile Dysfunktion).

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **onkologische Outcomes** | | | | | | | | |
| **Chan 2021**<br><br>PMID: 34208888 | Systematic review with meta-analysis<br><br><u>n=15 studies</u> published between 1990 & 2017<br><br><u>Study design</u><br>• n=15 RCTs<br><br><u>Study locations</u><br>• Sweden, Finland, Iceland, | This study aims to evaluate the current literature for evidence surrounding the delay of RP for patients with different risks of PCa to inform the prioritisation of PCa treatments both within and outside the context of pandemics and | patients with localised PCa (low-, intermediate-, high-risk) | • expectant management (WW, Observation, AM, Placebo)<br>n=4 RCTs (SPCG-4, PIVOT, ProtecT, VACURG)<br><br>• neoadjuvant hormone therapy (NHT) & delayed radical prostatectomy (RP)<br>n=11 RCTs | immediate radical prostatectomy (RP) | **<u>Expectant management vs. immediate RP → mixed risks patients (low, intermediate & high risk)</u>**<br><br>• n=4 RCTs (SPCG-4; PIVOT; ProtecT; VACURG)<br><u>OS:</u> HR 1.21 (95% CI: 1.08-1.37; p<0.01) I²=0.00 %<br><br>• n=3 RCTs (SPCG-4; PIVOT; ProtecT)<br><u>CSS:</u> HR 1.63 (95% CI: 1.26-2.10; p<0.001), I²=0.00 %<br><br>• n=3 RCTs (SPCG-4; PIVOT; ProtecT) | • In the case of a delay in surgery, AS and expectant management strategies were found to be generally safe in low-risk PCa patients. In contrast, in intermediate-risk patients, AS and expectant management strategies are less safe.<br><br>• A conservative estimate of maximum acceptable delay treatment for intermediate-risk | **<u>Quality assessment:</u>**<br>• <u>RoB of 4 RCTs Expectant management vs. immediate RP</u><br>n=3 low (SPCG-4, PIVOT, ProtecT)<br>n=1 some concerns (VACURG)<br><br>• <u>RoB of 11 RCTs NHT & delayed RP vs.immediate RP</u><br>n=1 low<br>n=5 some concerns<br>n=5 high |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | USA, United Kingdom<br>• n=11 (not reported)<br><br>Seach date<br>on the 16 May 2020<br><br>**1-** | the clearing of cases backlogged. | | | | PFS: HR 1.84 (95% CI: 1.34-2.52; p<0.001), I²=62.31<br><br>**Expectant management vs. immediate RP → stratified by risks**<br>• n=2 RCTs (SPCG-4; PIVOT)<br><br>**Low-risk**<br>• OS: HR 1.31 (95% CI: 0.80-2.16; p=0.29) I²=79.05%<br>• CSS: HR 1.31 (95% CI: 0.73-2.36; p=0.36) I²=0.00%<br>• PFS: HR 2.11 (95% CI: 1.29-3.45; p<0.01) I²=0.00%<br><br>**Intermediate-risk**<br>• OS: HR 1.54 (95% CI: 1.21-1.98; p<0.01) I²=0.00%<br>• CSS: HR 2.51 (95 % CI: 1.65-3.82; p<0.01) I²=0.00%<br>• PFS: HR 2.11 (95% CI: 1.45-3.07; p<0.01) I²=0.00%<br><br>**High-risk**<br>• OS: HR 1.23 (95% CI: 0.95-1.59; p=0.11) I²=0.00%<br>• CSS: HR 1.18 (95% CI 0.77-1.81; p=0.45) I²=0.00%<br>• PFS: HR 1.47 (95% CI: 0.75-2.90; p=0.26) I²=34.30 %<br><br>**3 Months of NHT and delayed RP vs. immediate RP**<br>• in total: n=11 RCTs<br><br>**PSA Failure involvement** (n=5 RCTs)<br>• HR 0.96 (95% CI: 0.78-1.19; p=0.72) I²=0.00%<br><br>**Overall Deaths** (n=4 RCTs)<br>• RR 1.30 (95% CI: 0.81-2.09; p=0.28) I²=0.00%<br><br>**Cancer-specific Deaths** (n=4 RCTs)<br>• RR 1.25 (95% CI: 0.46-3.40; p=0.66) I²=0.00% | patients is 4 months, though the evidence is not the strongest. NHT should also be considered carefully in these patients.<br><br>• In high-risk patients, AS and expectant management are inappropriate, thus delay for treatment should be minimised to within 30 days.<br><br>• NHT has been shown to safely delay RP for 3 months without jeopardising oncological and pathological outcomes, and should be considered when postponing treatment. | **Limitations:**<br>• Most studies included are from the 1980s to the 2000s, before the advancements & popularisation of PSA screening, MRI-targeted biopsy, and robotic assisted laparoscopic surgery.<br>• Modern drugs for NHT now also include newer gonadotropin-releasing hormone antagonists such as degarelix. This may suggest the outcomes of AS, RPs, and NHTs may have significantly advanced since the studies included in this review were published.<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no interpretation /discussion of the likely impact of RoB on the results<br>• no investigation of publication bias<br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>This research received no external funding |

| onkologische & patientenrelevante Outcomes | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Luo 2021 b**<br><br>PMID:<br>**31662032** | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=6 studies published between 2013 and 2018<br><br>Study design<br>n=3 RCTs<br>n=3 (not reported)<br><br>Study locations<br>European, United Kingdom, USA, n=3 (not reported)<br><br>Seach date<br>until March 2019<br><br>**2- (overall)**<br>**1- (RCTs)** | The aim was to compare the survival benefit & quality of life between prostatectomy and observation. | patients with localised PCa<br>n= 5.826 | Prostatectomy<br>n=3.448 | Observation<br>n=2.378 | **Prostatectomy vs. Observation**<br><br>**OS & Prostate-CSS**<br>• 1 RCT with 695 patients:<br>· n=347 prostatectomy; n=348 observation<br>· Follow up: 29 yrs<br>· surgery has a better prognosis compared to surveillance<br><br>• 2 RCTs with 1.829 patients:<br>· n=909 prostatectomy; n=920 observation<br>· Follow up: 10 & 19.5 yrs<br>· no meaningful differences between prostatectomy and observation<br><br>• 3 RCTs with 2.524 patients:<br>· n=1.256 prostatectomy; n=1.268 observation<br>· Follow up: 10, 19.5 & 29 yrs<br>· **Death from PCa:**<br>n=103 in prostatectomy group<br>n=160 in observation group<br><br>**OS** (n=3 RCTs)**:** pooled RR 0.91 (95% CI: 0.85–0.97; p=0.007), I²=0% prostatectomy displayed a significantly decreased risk of death of 9% compared with observation<br>**Prostate-CSS** (n=3 RCTs**:** pooled RR 0.65 (95% CI: 0.52–0.81; p=0.0001), I²=0%<br><br>**Disease Progression**<br>• 2 RCTs with 1.793 patients<br>n=900 prostatectomy; n=893 observation<br>Follow up: 10 & 29 yrs<br>• cancer progression:<br>n=105 in prostatectomy group | • Prostatectomy prolonged survival & deferred disease progression compared to observation for patients with localized PCa.<br><br>• Symptoms between the two groups were not significantly different except for erectile & urinary function. | Study characteristics were only reported for the 3 studies used for the analyses of OS, Prostate-CSS & Disease Progression<br><br>**Quality assessment:**<br>• Risk of bias was only reported for the 3 studies used for the analyses of OS, Prostate-CSS & Disease Progression<br>• n=2 low risk of bias<br>• n=1 not classified as high quality<br><br>**Limitations:**<br>• localized PCa patients contained high-, medium-, & low-risk groups; subgroup analysis was not performed<br>• the total population was relatively small for survival analysis, and only four studies were included<br>• comparisons were not performed between radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or androgen-deprivation therapy<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | n=183 in observation group<br>• prostatectomy reduced the risk of disease progression by 43%<br>• pooled RR: 0.57 (95% CI: 0.47–0.70; p<0.00001), I²=47%<br><br>**Quality of life**<br>• 2 studies with 1.052 patients: n=522 prostatectomy; n=530 observation<br>• 110 patients in the prostatectomy group and 109 patients in the observation group complained of low quality of life<br>• pooled RR: 1.02 (95% CI: 0.81-1.30; p=0.85), I²=0%<br><br>**Adverse effects**<br><br>**Anxiety**<br>• 1 study: patients who were treated with a prostatectomy were less likely to have anxiety than the observation group<br>• 1study: anxiety had a similar incidence for patients who received prostatectomy or observation<br>• 2 studies with 1.195 patients: n=601 prostatectomy; n=594 observation<br>pooled RR: 0.78 (95% CI: 0.48–1.29; p=0.34), I²=70%<br><br>**Depressed mood**<br>• 2 studies with 1.195 patients: n=595 prostatectomy; n=600 observation<br>• 72 patients who received a prostatectomy and 77 patients who were observed suffered from depression<br>• pooled RR 0.94 (95% CI: 0.70–1.27; p=0.70), I²=0<br><br>**Well-being and Sense of meaningfulness**<br>• 1 study with 272 patients: | | experts in the field of content were not included/consulted<br>• no study selection in duplicate<br>• no investigation of heterogeneity<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>no financial support for research, authorship and publication |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | n=136 prostatectomy; n=136 observation<br>• Well-being: RR 0.74 (95% CI: 0.46–1.16; p=0.19), I²=not applicable<br>• Sense of meaningfulness: RR 0.92 (95% CI: 0.54–1.55; p=0.75), I²=not applicable<br><br>**Erectile function**<br>• 4 studies with 3.849 patients: n=2.480 prostatectomy n=1.369 observation<br>• 919 patients in the prostatectomy group and 305 patients in the observation group had difficulties with erection<br>• surgery increased the risk of erectile dysfunction by 2.77-fold<br>• pooled RR: 2.10 (95% CI: 1.36-3.26; p=0.0009), I²=91%<br><br>**Urinary function**<br>• 3 studies with 3.602 patients: n=2.342 prostatectomy; n=1.260 observation<br>• incontinence was the main urinary function problem<br>• pooled RR 2.02 (95% CI: 1.15-3.54; p=0.01), I²=81% | | |
| **Vernooij 2020**<br><br>PMID: 32495338<br><br>(Cochrane-review) | Systematic (intervention) review with meta-analysis<br><br>(previous version published in 2010)<br><br>Study design<br>• n=3 multicentre RCTs (PIVOT; SPCG-4; VACURG)<br>• n=1 three-armed RCT (ProtecT) | To assess effects of radical prostatectomy compared with deferred treatment for clinically localised prostate cancer. | localised PCa (defined as T1-2, N0, M0)<br><br>n=2.635 patients<br><br>Ø-Age: 60 to 70 yrs<br><br>Median follow-up: range: 10-23.6 yrs<br><br>(12.7 yrs in PIVOT | • radical prostatectomy (RP)<br>· in total: n=1.325 patients<br><br>· PIVOT: n=364 patients<br><br>· SPCG-4: n=347 patients<br><br>· VACURG: n=61 patients<br><br>· ProtecT: n=553 patients | • watchful waiting (WW)<br>· in total: n=765 patients<br><br>· PIVOT: n=367 patients<br><br>· SPCG-4: n=348 patients<br><br>· VACURG: n=50 patients | **RP vs. WW**<br><br>**Mortality**<br>• *risk of death of any cause*<br>· 3 RCTs with n=1.537 participants<br>· HR 0.79 (95% CI: 0.70-0.90); I²=0%<br><br>• *risk of death from PCa*<br>· 2 RCTs with n=1.426 participants<br>· HR 0.57 (95% CI: 0.44-0.73); I²=0%<br><br>**Effectiveness & Morbidity**<br>• *risk of progression*<br>· 2 RCTs with n=1.426 participants<br>· HR 0.43 (95% CI: 0.35-0.54); I²=54%<br><br>• *risk of developing metastatic disease*<br>· 2 RCTs with n=1.426 participants | **RP vs. WW**<br>• probably substantially improved oncological outcomes in men with localised PCa<br>• also markedly increases rates of urinary incontinence and erectile dysfunction<br>• findings are largely based on men diagnosed before widespread PSA screening, thereby limiting generalisability<br><br>**RP vs. AM:**<br>• RP probably similar outcomes with regard to | → AS & AM are used synonymously (p. 27)<br><br>**Quality of the evidence**<br>• Limitations of the included studies: Performance bias given lack of blinding of participants.<br>• We downgraded all outcomes of the RP vs. WW comparison for indirectness, given that all included trials were substantially different from today's practice in terms of study participants (tumour |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Study locations:<br>Europe, USA<br><br>Seach date:<br>until March 2020<br><br>**1++** | | to 23 yrs in VACURG<br><br>to 23.6 yrs in SPCG-4.<br><br>ProtecT: 10 yrs) | | • active monitoring (AM)<br>· ProtecT: n=545 patients | · HR 0.56 (95% CI: 0.46-0.70); $I^2$=0%<br><br>**Quality of life at 12 yrs follow-up**<br>• *general QoL*<br>· 1 RCT with n=339 participants<br>· RR: 1.0 (95% CI: 0.85-1.16)<br><br>• *urinary incontinence*<br>· 1 RCT with n=731 participants<br>· RR 3.97 (95% CI: 2.34-6.74)<br><br>• *erectile dysfunction*<br>· 1 RCT with n=731 participants<br>· RR 2.67 (95% CI: 1.63-4.38)<br><br>**RP vs. AM**<br><br>**Mortality**<br>• *time to death from any cause*<br>· 1 RCT with n=1.098 participants<br>· HR 0.93 (95% CI: 0.65-1.33)<br><br>• *death from PCa*<br>· 1 RCT with n=1.098 participants<br>· HR 0.63 (95% CI: 0.21-1.89)<br><br>**Effectiveness & Morbidity**<br>• *risk of progression*<br>· 1 RCT with n=1.098 participants<br>· HR 0.39 (95% CI: 0.27-0.56)<br><br>• *developing metastatic disease*<br>· 1 RCT with n=1.098 participants<br>· RR 0.39 (95% CI: 0.21-0.73)<br><br>**Quality of life**<br>• *general QoL*<br>· 1 RCT with n=856 participants<br>· no difference<br><br>• *urinary function*<br>· 1 RCT with n=782 participants<br>· MD 8.60 points lower (95% CI: 11.2-6.0)<br><br>• *sexual function*<br>· 1 RCT with n= 756 participants | overall and disease-specific survival yet probably reduces risks of disease progression and metastatic disease<br>• urinary function and sexual function probably decreased for the patients treated with RP | stage, size, grade) and intervention (open prostatectomy).<br>• When confidence intervals around (pooled) effect sizes crossed presumed thresholds of clinical significance, we further rated down for imprecision.<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>Cochrane does not accept commercial or conflicted funding. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | · MD 14.9 points lower (95% CI: 18.5-11.3<br>lower) on the Expanded PCa Index Composite-26 (EPIC-26) instrument, were<br>worse in the RP group | | |
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Maggi 2019**<br><br>PMID: 30281167 | Systematic review<br><br>n=18 studies published between 2004 & 2018<br><br>Study design<br>• n=2 RCTs<br>• n=5 prospective<br>• n=4 prospective longitudinal<br>• n=1 prospective survey<br>• n=1 retrospective survey<br>• n=2 surveys<br>• n=1 longitudinal analysis<br>• n=2 cross-sectional study<br><br>Study locations<br>USA, Germany, Sweden, Australia, Japan, Netherlands, Italy<br><br>Search date<br>the past 15 yrs<br><br>**2-** | To critically analyse the current evidence on the psychological impact of different primary treatments (radical prostatectomy, radiotherapy and active surveillance), in patients with prostate cancer, using validated questionnaires. | • localised or locally advanced PCa<br><br>• non-metastatic cases<br><br>• primary treatments<br><br>• n=10.945 patients<br><br>Sample size<br>• from 47 to 4.719 patients<br><br>mean age:<br>• from 60.0 to 76.2 yrs<br><br>Follow-up (after treatments)<br>• from 3 to 204 months | • radical prostatectomy (RP)<br>· n=7.933 patients<br>· mean age: 67.1 yrs<br><br>• radiotherapy (RT)<br>· n=1.570 patients<br>· mean age: 69.5 yrs<br><br>• active surveillance (AS)<br>· n=1.442 patients<br>· mean age: 66.0 yrs<br><br>→ **there were no comparison groups** | *The following results relate only to the comparison RP vs. AS*<br><br>**total prevalence: pretreatment psychological distress (PD), depression & anxiety** (from mild to severe or from suspicious to definite)<br><br>→ n=10 studies<br><br>• **RP**<br>· PD: 20%-28%<br>· depression: 4%-19%<br>· anxiety: 7%-32%<br><br>• **AS**<br>· PD: 14%<br>· depression: 0%-15%<br>· anxiety: 0%-22.7%<br><br>→ high variability of pretreatment incidence for PD, depression and anxiety does not consent to appreciate<br>statistical differences among treatments<br>**Primary treatments on psychological aspects**<br><br>→ with Hospital Anxiety & Depression Scale<br>→ 12-month follow-up<br><br>**Anxiety**<br>• **R**<br>· Baseline: ± SD: 4.5±1.9<br>· 6 months: ± SD: 3.3±1.4 | • RP and AS are well-tolerated in terms of definite anxiety and depression during the post-treatment follow-up<br><br>• mutual influence between functional and psychological modifications induced by treatments has been demonstrated<br><br>• urinary symptoms related to incontinence more than sexual and bowel dysfunction are able to induce psychological distress worsening | **Quality assessment:**<br>was not performed<br><br>**Heterogeneity:**<br>• very heterogeneous data (definition of anxiety and depression in terms of mild, moderate and severe or suspicious and definite cases)<br>• heterogenity is mentioned but not presented in a statistical way.<br><br>**Limitations:**<br>• mostly no longitudinal analysis at different follow-up was made<br>• statistical results are primarily shown in the single studies.<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br>• no data extraction in duplicate |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | · 12 months: ± SD: 3.3±1.2<br><br>• **AS**<br>· Baseline: ± SD: 4.1±1.4<br>· 6 months: ± SD: 3.3±0.3<br>· 12 months: ± SD: 3.6±0.6<br><br>**Depression**<br>• **RP**<br>· Baseline: ± SD: 2.9±1.2<br>· 6 months: ± SD: 2.9±0.9<br>· 12 months: ± SD: 2.7±0.9<br><br>• **AS**<br>· Baseline: ± SD: 2.6±0.2<br>· 6 months: ± SD: 3.3±1.2<br>· 12 months: ± SD: 4±2.3<br><br>**Functional & Psychological modifications**<br>• urinary symptoms related to incontinence more than sexual and bowel dysfunction are able to induce PD, anxiety or depression worsening | | • no RoB assessment in the individual studies included in the review<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>not mentioned |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| AM | active monitoring |
| AS | active surveillance |
| CSS | cancer-specific survival |
| HR | Hazard Ratio |
| MD | mean difference |
| NHT | neoadjuvant hormone therapy |
| OR | odds ratio |
| OS | overall survival |
| PCa | prostate cancer |
| PD | psychological distress |
| PFS | progression-free survival |
| PIVOT | Prostate Cancer Intervention vs Observation Trial |
| ProtecT | Prostate Testing for Cancer and Treatment |
| PSA | Prostate specific antigen |
| QoL | Quality of Life |
| RCT | randomised controlled trial |
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| RR | risk ratio |
| RT | radiotherapy |
| SPCG-4 | Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 |

| | |
|---|---|
| VACURG | Veterans Administration Cooperative Urological Research Group |
| WW | Watchful waiting |
| yrs | years |

## *13. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie/moderate und extreme Hypofraktionierung/Prostatektomie/Brachytherapie/Watchful Waiting/Aktive Überwachung/Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** **Strahlentherapie**, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, **Aktive Überwachung**, Hormontherapie

Die übergreifende Literatursuche ergab für diese Schlüsselfrage eine systematische Übersichtsarbeit **ohne** Metaanalyse (veröffentlicht 2019). Diese Übersichtsarbeit enthielt neben Kohortenstudien auch randomisierte Studien, Längsschnittstudien, Querschnittsstudien und Surveys. Es gab keine direkten Vergleichsgruppen, es wurden aber Ergebnisse zur Radiotherapie und zur aktiven Überwachung dargestellt. Die Übersichtsarbeit untersuchte ausschließlich patientenrelevante Endpunkte (psychische Belastung, Depression, Ängste).

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Maggi 2019**<br><br>PMID: 30281167 | Systematic review<br><br><u>n=18 studies</u> published between 2004 & 2018<br><br><u>Study design</u><br>• n=2 RCTs<br>• n=5 prospective<br>• n=4 prospective longitudinal<br>• n=1 prospective survey<br>• n=1 retrospective survey<br>• n=2 surveys<br>• n=1 longitudinal analysis<br>• n=2 cross-sectional study<br><br><u>Study locations</u> | To critically analyse the current evidence on the psychological impact of different primary treatments (radical prostatectomy, radiotherapy and active surveillance), in patients with prostate cancer, using validated questionnaires. | • localised or locally advanced PCa<br><br>• non-metastatic cases<br><br>• primary treatments<br><br>• n=10.945 patients<br><br><u>Sample size</u><br>• from 47 to 4.719 patients<br><br><u>mean age:</u><br>• from 60.0 to 76.2 yrs<br><br><u>Follow-up (after treatments)</u><br>• from 3 to 204 months | • radical prostatectomy (RP)<br>· n=7.933 patients<br>· mean age: 67.1 yrs<br><br>• radiotherapy (RT)<br>· n=1.570 patients<br>· mean age: 69.5 yrs<br><br>• active surveillance (AS)<br>· n=1.442 patients<br>· mean age: 66.0 yrs<br><br>→ **there were no comparison groups** | | *The following results relate only to the comparison RT vs. AS*<br><br><u>**total prevalence: pretreatment psychological distress (PD), depression & anxiety**</u> <u>(from mild to severe or from suspicious to definite)</u><br><br>→ n=10 studies<br><br>• <u>**RT**</u><br>· PD: no data<br>· depression: 0%-5%<br>· anxiety: 0%-17.8%<br><br>• <u>**AS**</u><br>· PD: 14%<br>· depression: 0%-15%<br>· anxiety: 0%-22.7%<br><br>→ high variability of pretreatment incidence for PD, depression and anxiety does not consent to appreciate statistical differences among | • AS and RT are well-tolerated in terms of definite anxiety and depression during the post-treatment follow-up<br><br>• mutual influence between functional and psychological modifications induced by treatments has been demonstrated<br><br>• urinary symptoms related to incontinence more than sexual and bowel dysfunction are able to induce psychological distress worsening | <u>**Quality assessment:**</u><br>was not performed<br><br><u>**Heterogeneity:**</u><br>• very heterogeneous data (definition of anxiety and depression in terms of mild, moderate and severe or suspicious and definite cases)<br>• heterogenity is mentioned but not presented in a statistical way.<br><br><u>**Limitations:**</u><br>• mostly no longitudinal analysis at different follow-up was made<br>• statistical results are primarily shown in the single studies.<br><br><u>**AMSTAR-2**</u><br>• no study protocol |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | USA, Germany, Sweden, Australia, Japan, Netherlands, Italy<br><br>Search date<br>the past 15 yrs<br><br>**2-** | | | | treatments<br><br>**Primary treatments on psychological aspects**<br><br>→ with Hospital Anxiety & Depression Scale<br>→ 12-month follow-up<br><br>**Anxiety**<br><br>• **RT**<br>· Baseline: ± SD: 3±2.3<br>· 6 months: ± SD: 4.6±0.8<br>· 12 months: ± SD: 4.5±1<br><br>• **AS**<br>· Baseline: ± SD: 4.1±1.4<br>· 6 months: ± SD: 3.3±0.3<br>· 12 months: ± SD: 3.6±0.6<br><br>**Depression**<br><br>• **RT**<br>· Baseline: ± SD: 2.2±0.3<br>· 6 months: ± SD: 4±1.8<br>· 12 months: ± SD: 3.9±1.9<br><br>• **AS**<br>· Baseline: ± SD: 2.6±0.2<br>· 6 months: ± SD: 3.3±1.2<br>· 12 months: ± SD: 4±2.3<br>**Functional & Psychological modifications**<br>• urinary symptoms related to incontinence more than sexual and bowel dysfunction are able to induce PD, anxiety or depression worsening | | • no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br>• no data extraction in duplicate<br>• no RoB assessment in the individual studies included in the review<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>not mentioned |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| AS | active surveillance |
| PCa | prostate cancer |
| PD | psychological distress |
| RCT | randomised controlled trial |
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| RT | radiotherapy |

| | |
|---|---|
| yrs | years |

## *14. Leitliniensynopse für Version 8.0: Abbruchkriterien und Folgeoptionen (Therapietrigger), ggf. durch internationale Leitlinien zu beantworten*

*Farblegende: grau: Expert Opinion/Clinical Principal, weiß: Evidence-based Recommendation*

| Leitlinie | Empfehlungen | AGREE II- Bewertung |
|---|---|---|
| **AUA/ASTRO 2022 (localized)** | **PRINCIPLES OF ACTIVE SURVEILLANCE**<br>17. Patients managed with active surveillance should be monitored with serial PSA values and repeat prostate biopsy. (Expert Opinion)<br>→ *background text: The decision to continue surveillance versus proceed with treatment should incorporate the principles of shared decision-making and include the factors of age, comorbidity status, estimated life expectancy, cancer characteristics, and patient preference, balancing the relative risks of impacting quality-of-life with treatment and disease progression.*<br><br>18. In patients selecting active surveillance, clinicians should utilize multiparametric magnetic resonance imaging to augment risk stratification, but this should not replace periodic surveillance biopsy. (Expert Opinion) | Scope and Purpose (Domain 1): 17/21<br><br>Rigour of Development (Domain 3): 31/56<br><br>Editorial Independence (Domain 6): 9/14 |
| **EAU 2024** | **6.2.5 General guidelines for the treatment of prostate cancer**<br>Summary of evidence:<br>A progression on MRI mandates a repeat biopsy before a **change in treatment strategy**. (LoE: 3) (S. 75)<br><br>Recommendations:<br>Base change in treatment on biopsy progression, not on progression on magnetic resonance imaging and/or prostate-specific antigen (LoE: 3; weak) (S. 75)<br><br>**6.3.1.3 Summary of evidence and guidelines for the management of low-risk disease**<br>Recommendations:<br>Patients with cribriform or intraductal histology on biopsy should be excluded from Active Surveillance. (Strong) (S. 78)<br><br>In case of prostate-specific antigen progression or change in digital-rectal examination or MRI findings, do not progress to active treatment without a repeat biopsy. (LoE: 3; Strong) (S. 79)<br><br>**6.3.2.5 Guidelines for the treatment of intermediate-risk disease**<br>Recommendations:<br>Re-classify patients with low-volume ISUP grade group 2 disease included in Active Surveillance protocols, if repeat non-MRI-based systematic biopsies performed during monitoring reveal > 3 positive cores or maximum CI > 50%/core of ISUP grade group 2 disease. (LoE: weak) (S. 81) | Scope and Purpose (Domain 1): 11/21<br><br>Rigour of Development (Domain 3): 38/56<br><br>Editorial Independence (Domain 6): 11/14 |

| | | |
|---|---|---|
| **NICE 2021 (diagnosis and management)** | **Treatment options for localised and locally advanced prostate cancer**<br>1.3.8 For people with CPG 1 localised prostate cancer:<br>• consider radical prostatectomy or radical radiotherapy **if active surveillance is not suitable** or acceptable to the person. [2019, amended 2021] (S. 20)<br><br>**Multiparametric MRI and protocol for active surveillance**<br>1.3.15 If a person **wishes to move from active surveillance to radical treatment** at any stage in their care, make a shared decision to do so based on the person's preferences, comorbidities and life expectancy. [2019] (S. 22)<br><br>1.3.16 Offer radical treatment to people with localised prostate cancer **who had chosen an active surveillance regimen** and who now have evidence of disease progression. [2019] (S. 23) | Scope and Purpose (Domain 1): 13/14<br><br>Rigour of Development (Domain 3): 39/56<br><br>Editorial Independence (Domain 6): 8/14 |
| **NCCN 2023 (Prostate Cancer)** | **PRINCIPLES OF ACTIVE SURVEILLANCE AND OBSERVATION**<br>The Prostate Cancer Panel recommends that patients and their physicians carefully consider active surveillance based on the patient's prostate cancer risk profile and estimated life expectancy. In settings where the patient's age and comorbidities suggest a shorter life expectancy, observation may be more appropriate. Shared decision-making, after appropriate counseling on the risks and benefits of the various options, is critical. (S. 50)<br><br>**Considerations for Treatment of Patients on Active Surveillance:**<br>• Grade reclassification on repeat biopsy is the most common factor influencing a **change in management** from active surveillance to treatment.<br>• Other factors affecting decisions to actively treat include: **increase in tumor volume, a rise in PSA density, and patient anxiety.**<br>• Considerations for a change in management strategy should be made in the **context of the patient's life expectancy.** (S. 51) | Scope and Purpose (Domain 1): 21/21<br>Rigour of Development (Domain 3): 40/56<br>Editorial Independence (Domain 6): 13/14 |

**Abkürzungen**

| | |
|---|---|
| CI | Confidence Intervall |
| CPG | Cambridge Prognostic Group |
| LoE | Level of Evidence |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| PSA | Prostate-Specific Antigen |

**Evidenzlevel**

| **Leitlinie** | **Empfehlungsgrad/ LoE** | **Erläuterung** |
|---|---|---|
| EAU/EANM/ ESTRO/ESUR/ ISUP/SIOG 2024 | LoE | based on the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Levels of Evidence |
| | Strong Recommendation | These principles follow the well-established GRADE methodology. |
| | Weak Recommendation | |
| NCCN 2023 | Evidence profile | All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. |
| NICE 2021 | Evidence profile | Guideline is based on previous versions from 2008, 2014, 2019 (evidence rating seems to be very high but not comprehensible). 2021 was without evidence base extension. |

## *15. Leitliniensynopse für Version 8.0 - Aktive Überwachung: Monitoring während Aktiver Überwachung, Re-Biopsie nur nach vorherigem MRT*

*Farblegende: grau: Expert Opinion/Clinical Principal, weiß: Evidence-based Recommendation*

| Leitlinie | Empfehlungen | AGREE II- Bewertung |
|---|---|---|
| **AUA/ASTRO Guideline 2022 (localized)** | **PRINCIPLES OF MANAGEMENT**<br>Principles of Active Surveillance<br>17. Patients managed with active surveillance should be monitored with serial PSA values and repeat prostate biopsy. (Expert Opinion)<br><br>18. In patients selecting active surveillance, clinicians should utilize mpMRI to augment risk stratification, but this should not replace periodic surveillance biopsy. (Expert Opinion)<br>→ *background text: A role for mpMRI prior to confirmatory biopsy among patients on active surveillance for low-risk prostate cancer was investigated in the prospective, randomized ASIST trial. Although the initial report of the trial did not find a statistically significant difference in the rate of biopsy upgrading among patients with versus without a pre-confirmatory biopsy mpMRI, a follow-up report from the trial found that patients who underwent mpMRI had fewer active surveillance failures and less grade progression at two years follow-up post biopsy.* | Scope and Purpose (Domain 1): 17/21<br><br>Rigour of Development (Domain 3): 31/56<br><br>Editorial Independence (Domain 6): 9/14 |
| **EAU 2024** | **6.2.5 General guidelines for the treatment of prostate cancer**<br>Summary of evidence:<br>• The AS strategy should be based on PSA (at least once every six months), serial DRE (at least once yearly) and repeated biopsy. Serial DRE may be omitted if MRI is stable. (LoE: 3) (S. 75)<br>• Serial MRI can improve the detection of aggressive cancers during AS. (LoE: 3) (S. 75)<br>• A progression on MRI mandates a repeat biopsy before a change in treatment strategy. (LoE: 3) (S. 75)<br>• A stationary MRI does not make repeat biopsy superfluous (patients with low-risk tumour and a stable PSA-D < 0.15 may be excepted). (LoE: 3) (S. 75)<br>•<br><br>Recommendations:<br>• Base the strategy of active surveillance (AS) on a strict protocol including digital rectal examination (at least once yearly), prostate-specific antigen (PSA) (at least once every six months) and repeated biopsy every 2 to 3 years. (LoE: 3; Strong) (S. 75)<br>• Patients with a low risk PCa, a stable MRI (PRECISE 3) and a stable, low PSA density (< 0.15) may be excused from repeat biopsy. (LOE: 3; weak) (S. 75)<br>• Perform magnetic resonance imaging (MRI) and repeat biopsy if PSA is rising (PSAdoubling time < 3 years). (LOE: 3; Strong) (S. 75)<br>• Re-classify patients with low-volume ISUP grade group 2 disease included in AS protocols, if repeat non-MRI-based systematic biopsies performed during monitoring reveal > 3 positive cores or maximum core involvement > 50%/core of ISUP grade group 2 disease. (LoE: 3; Weak) (S. 75)<br>• Base change in treatment on biopsy progression, not on progression on MRI and/or PSA. (LOE: 3; Weak) (S. 75)<br><br>**6.3.1.3 Summary of evidence and guidelines for the management of low-risk disease**<br>Recommendations: | Scope and Purpose (Domain 1): 11/21<br><br>Rigour of Development (Domain 3): 38/56<br><br>Editorial Independence (Domain 6): 11/14 |

<table>
<tr><td></td><td>In case of prostate-specific antigen progression or change in digital-rectal examination or MRI findings, do not progress to active treatment without a repeat biopsy. (LoE: 3 ; Strong) (S. 79)<br><br>Guidelines for the treatment of intermediate-risk disease<br>Recommendations:<br>Re-classify patients with low-volume ISUP grade group 2 disease included in AS protocols, if repeat non-MRI-based systematic biopsies performed during monitoring reveal > 3 positive cores or maximum CI > 50%/core of ISUP grade group 2 disease. (Weak) (S. 81)</td><td></td></tr>
<tr><td>NICE 2021 (diagnosis and management)</td><td>Multiparametric MRI and protocol for active surveillance<br>1.3.14 Consider using the protocol in table 2 for people who have chosen active surveillance. [2019] (S. 21)
<table>
<tr><th>Timing</th><th>Tests (if there is concern about clinical or prostate-specific antigen changes at any time during active surveillance, reassess with multiparametric MRI and/or re-biopsy)</th></tr>
<tr><td>Year 1 of active surveillance</td><td>Every 3 to 4 months: measure prostate-specific antigen (PSA; could be carried out in primary care if there are agreed shared-care protocols and recall systems)<br>Throughout active surveillance: monitor PSA kinetics (could include PSA density and velocity)<br>At 12 months: digital rectal examination (DRE; should be done by a healthcare professional with expertise and confidence in performing DRE. In a large UK trial that informed this protocol, DREs were carried out by a urologist or a nurse specialist)<br>At 12 to 18 months: multiparametric MRI</td></tr>
<tr><td>Year 2 and every year thereafter until active surveillance ends</td><td>Every 6 months: measure PSA (could be carried out in primary care if there are agreed shared-care protocols and recall systems)<br>Throughout active surveillance: monitor PSA kinetics (could include PSA density and velocity)<br>Every 12 months: DRE (should be done by a healthcare professional with expertise and confidence in performing DRE. In a large UK trial that informed this protocol, DREs were carried out by a urologist or a nurse specialist)</td></tr>
</table>
Multiparametric MRI and protocol for active surveillance<br>1.3.13 Offer multiparametric MRI to people having active surveillance who have not had an MRI previously. If the MRI results do not agree with the biopsy findings, offer a new MRI-influenced biopsy. [2019] (S. 21)</td><td>Scope and Purpose (Domain 1): 13/14<br><br>Rigour of Development (Domain 3): 39/56<br><br>Editorial Independence (Domain 6): 8/14</td></tr>
</table>

| | | |
|---|---|---|
| **NCCN 2023 (Prostate Cancer)** | **PRINCIPLES OF ACTIVE SURVEILLANCE AND OBSERVATION**<br>• All patients should undergo a confirmatory prostate biopsy within 1–2 years of their diagnostic biopsy.<br><br>Active Surveillance Program:<br>Patients who choose active surveillance should have regular follow-up, and key principles include:<br>◇ PSA no more often than every 6 months unless clinically indicated.<br>◇ DRE no more often than every 12 months unless clinically indicated.<br>◇ Repeat prostate biopsy no more often than every 12 months unless clinically indicated. While the intensity of surveillance may be tailored on an individual basis, most patients should have prostate biopsies incorporated as part of their monitoring.<br>◇ Consider repeat mpMRI no more often than every 12 months unless clinically indicated.<br>◇ In patients with a suspicious lesion on mpMRI, MRI-ultrasound fusion biopsy improves the detection of higher grade (Grade Group ≥2) cancers.<br>◇ Patients should be transitioned to observation when life expectancy is <10 years.<br>◇ Repeat molecular tumor analysis is discouraged.<br>◇ The intensity of surveillance may be tailored based on patient life expectancy and risk of reclassification.<br><br>• Options for confirmatory testing include prostate biopsy, mpMRI with calculation of PSA density (and **repeat biopsy as indicated**), and/or molecular tumor analysis, see Principles of Risk Stratification (PROS-D).<br>•<br>**Considerations for Treatment of Patients on Active Surveillance:**<br>• Grade reclassification on **repeat biopsy** is the most common factor influencing a change in management from active surveillance to treatment.<br>• (Other factors affecting decisions to actively treat include: increase in tumor volume, a rise in PSA density, and patient anxiety.)<br>• (Considerations for a change in management strategy should be made in the context of the patient's life expectancy.) | Scope and Purpose (Domain 1): 21/21<br><br>Rigour of Development (Domain 3): 40/56<br><br>Editorial Independence (Domain 6): 13/14 |

**Abkürzungen**
AS Active Surveillance

| | |
|---|---|
| CI | Confidence Intervall |
| CPG | Cambridge Prognostic Group |
| DRE | Digital Rectal Examination |
| LoE | Level of Evidence |
| mpMRI | multiparametric Magnetic Resonance Imaging |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| PSA | Prostate-Specific Antigen |

**Evidenzlevel**

| **Leitlinie** | **Empfehlungsgrad/ LoE** | **Erläuterung** |
|---|---|---|
| EAU/EANM/ ESTRO/ESUR/ ISUP/SIOG 2024 | LoE | based on the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Levels of Evidence |
| | Strong Recommendation | These principles follow the well-established GRADE methodology. |
| | Weak Recommendation | |
| NCCN 2023 | Evidence profile | All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. |
| NICE 2021 | Evidence profile | Guideline is based on previous versions from 2008, 2014, 2019 (evidence rating seems to be very high but not comprehensible). 2021 was without evidence base extension. |

## 2. Bildgebung

### *16. Mit welcher Bildgebungsmodalität und in welchem Intervall sollte das Therapiemonitoring des mHSPC und mCRPC erfolgen?*

P: Patienten mit mHSPC und mCRPC
I: CT+Knochenszintigraphie
C: PET-CT, MRT
O: rPFS (klinischer Progress, bildgebender Progress, biochemischer Progress), Zeit bis zur nächsten Tumortherapie/Kastrationsresistenz/ skelettale Ereignisse)

**Ergebnis:**
Die Literatursuche brachte keine systematische Übersichtsarbeit hervor, die sowohl mit der Fragestellung, den Vergleichsgruppen und den definierten Endpunkten übereinstimmte. Daher wurden als indirekte Evidenz vier systematische Reviews eingeschlossen, von denen eines (Han, 2021) eine Metaanalyse zum Vergleich PSMA PET, PET/CT oder PET/MRI vs. PSA durchführte. Eine ergänzende Suche nach RCTs wurde nicht vorgenommen, da sich während der Aufbereitung der Übersichtsarbeiten herausstellte, dass zum jetzigen Zeitpunkt die Fragestellung bisher nicht mithilfe von RCTs untersucht wurde. Die damit hochwertigste Evidenz ist somit in dieser Tabelle zusammengefasst.

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Inter-vention | Kontrolle | Ergebnisse | Schluss-folgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***indirekte Evidenz*** | | | | | | | | |
| **Systematische Reviews** | | | | | | | | |
| **Esen, 2023**<br><br>PMID: 36842919 | Systematic Review with meta-analysis<br><br>n=36 studies<br>• case report/ animal experiment (n=1)<br>• retrospective study (n=29)<br>• prospective study (n=6)<br><br>search period: January 2010-July 2022<br><br>LoE: 2- | To review current data in the literature regarding the impact of antiandrogen therapy on PSMA expression of metastatic sites and the role of serial (baseline and at least 1 follow-up scan) PSMA PET to assess treatment response in patients with metastatic prostate cancer. | patients with advanced prostate cancer | PSMA PET/CT | | **Role of serial PSMA PET/CT in assessing treatment responses in metastatic prostate cancer**<br>• Growing evidence favors PSMA PET imaging in assessing treatment responses after 177Lu-PSMA radioligand therapy<br>• Preliminary evidence indicates the value of PSMA PET for assessment of the treatment response in patients receiving systemic treatment for metastastic prostate cancer<br>• heterogeneity of the PSMA PET parameters used to evaluate treatment responses indicates a need for reliable and reproducible standardized PSMA PET response criteria | PSMA flare following antiandrogen therapy seems to be an early event and thus PET scans should be performed no earlier than 3 mo after the start of treatment.<br><br>If further studies validate the use of treatment assessment criteria, PSMA PET could be included in the next Prostate Cancer Working Group recommendations for assessing treatment responses and integrated into | AMSTAR 2<br>no a priori protocol, search only in one database, no exclusion list of studies, no RoB discussion of included studies<br><br>RoB of included studies<br>not determined<br><br>Conflict of Interest:<br>reported in detail in the article<br><br>Funding: none |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | routine clinical practice. | |
| **Alongi, 2022**<br><br>PMID: 35406542 | Systematic Review<br><br>n=40 prognostic studies<br><br>Australia, Belgium, China, Germany, India, Italy, Netherlands, Spain, Turkey, USA<br><br>Search date: January 2010 – October 2021<br><br>LoE: 2+ | The aim of this systematic review was to evaluate the role of PSMA- and choline-PET for response assessment in PCa, and their potential role as biomarkers for local radiotherapy and systemic treatment evaluations. | n=1994 patients with PCa | PSMA-PET or choline-PET | **Radiotherapy and PET Imaging with PSMA or Choline** (n=23 studies)<br>• PSMA PET was an independent factor, and when negative (no pathological PSMA uptake), it predicted a high response and PFS after a median follow-up of one year from fossa salvage radiotherapy (n=1 study)<br>• post-treatment choline PET/CT was able to identify most patients with a complete or partial metabolic response<br><br>**Chemotherapy and PET Imaging with PSMA or Choline** (n=7 studies)<br>• post-docetaxel scan was performed in different ranges of time<br>• criteria of response to therapy varied from EORTC to change in SUVs or PERCIST criteria<br>• no correlation among [11C]Choline PET metrics, RECIST, and clinical criteria for the evaluation of response to the first-line docetaxel in patients with mCRPC (n=1 study)<br>• [11C]Choline PET/CT may be useful for monitoring the effects of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced and high-risk patients (n=1 study, 11 patients)<br>• patients with mCRPC undergoing first-line docetaxel, [11C]Choline PET/CT was able to identify those with a decrease in PSA during therapy, despite radiological progression.Based on the radiological data, the clinical effect would be a misclassification of patients with an unfavorable prognosis, although a biochemical response to therapy (n=1)<br>• utility of [18F]Choline PET/CT in patients undergoing first-line docetaxel, mainly reporting the utility of PET parameters in the prediction of PFS and OS (n=1 study) | Only a few papers about the utility of [68Ga]PSMA-11 and [18F] Choline PET/CT for the assessment of response to radiotherapy are available. Data are scarce in this setting, and it would be interesting to assess whether the metabolic response assessed by molecular imaging has an impact on the local and distant control of the disease.<br><br>A visual or qualitative score would be more reproducible for the evaluation of response to systemic or local therapy in patients with recurrent PCa.<br><br>The role of molecular imaging for the definition of response to chemotherapy or new hormonal agents, either as neoadjuvant or palliative-curative | AMSTAR 2<br>no a priori protocol, no exclusion list of studies, no RoB discussion of included studies<br><br>RoB of included studies<br>Majority of papers were at low risk of bias and applicability. Only the analysis of the potential bias was unclear in many reports.<br><br>Conflict of Interest: none<br><br>Funding: no external funding |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | • [68Ga]PSMA-11 for the monitoring of response to docetaxel, with the initial results suggesting that [68Ga]PSMA-11 PET/CT might be superior to conventional imaging in the evaluation of response to chemotherapy, either in mHSPC or mCRPC (n=2 studies)<br>• total baseline PSMA-derived tumor volume (TV-PSMA) may be predictive of response to first-line docetaxel, thus delineating the opportunity to use it as a reliable tool for survival assessment in mCRPC (n=2 studies)<br><br>**Enzalutamide/ Abiraterone and PET Imaging with PSMA or Choline** (n=4 studies)<br>• period from the ongoing therapy or the end of therapy and PET scan was completely different across all the selected studies<br>• baseline SUVmax and the reduction in metabolic tumor volume (MTV) on the second [18F]Choline PET scan might predict the efficacy of the therapy (n=2 studies)<br>• potential utility of the combination between decreases in PSA and [18F]Choline SUVmax for the prediction of PFS in mCRPC (n=1 study)<br>• [18F]Choline PET/CT in monitoring the response to abiraterone in mCRPC, showing its promising role for the prediction of clinical outcomes beyond PSA response<br>• Data about radiolabeled PSMA in this setting are sparse and heterogeneous (n=3 studies)<br><br>**Radium223 and PET Imaging with PSMA or Choline** (n=3 studies)<br>• assessment of disease extension was made by using the combination of PSMA PET and bone scan, radionuclide therapy with [223Ra]dichloride was more effective, mainly regarding the changes in PSA levels during | treatment, is still uncertain.<br><br>PSMA expression's reduction on PET/CT were strong predictors of response to enzalutamide and abiraterone and it was associated with time to progression and OS. Therefore, the loss of expression of PSMA in patients with mCRPC would be monitored if a therapy with 177-Lu PSMA is started. | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | treatment, strategy of the combination of molecular imaging seems promising for the assessment of disease extension, and thus in predicting the response to alpha-therapy with [223Ra]dichloride (n=1 study, 63 mCRPC patients) | | |
| **Han, 2021**<br><br>PMID: 33917006 | Systematic Review with meta-analysis<br><br>n=10 retrospective cohort studies<br><br>Austria, Germany, India, Turkey<br><br>Search date: until August 2020<br><br>LoE: 2++ | Assessing the concordance between response evaluation using PSMA PET and serum PSA level after systemic treatment and the association between PSMA PET and OS in mCRPC patients. | n= 247 patients with mCRPC<br><br><u>Treatment</u><br>• 177Lu-PSMA radionuclide therapy (n=5 studies)<br>• taxane-based chemotherapy (n=3 studies)<br>• 223Ra radionuclide therapy (n=1 study)<br>• Mixed: 223Ra/cabazitaxel/docetaxel/abiraterone/enzalutamide (n=1 study) | PSMA PET, PET/CT or PET/MRI | PSA | **PET Timing**<br>• After last cycle/after completion or termination (n=3 studies)<br>• After ≥3 cycles (n=3 studies)<br>• after 6 cycle abiraterone or enzalutamide: at 3 mo (n=1 study)<br>• after radionuclide therapy (n=1 study)<br>• after 3-4 cycles (n=1)<br>• after 2 cycles (n=1)<br>**Concordance Rate between PSA and PSMA Response** (n=10 studies)<br>0.73 (95% CI 0.67–0.79), $I^2$=11%<br><br><u>Subgroup analysis stratified to therapeutic agents</u><br>• 177Lu-PSMA (n=5): 0.78 (95% CI 0.71-0.85), $I^2$=0%<br>• Chemotherapy (n=3): 0.78 (95% CI 0.71-0.85), $I^2$=0%<br><br>**Directionality of Discordant Responses between PSA and PSMA** (n=10 studies)<br><u>PSA response and PSMA non-response</u><br>0.13 (95% CI 0.08–0.20), $I^2$=36%<br><br><u>PSMA response and PSA non-response</u><br>0.12 (95% CI 0.08–0.17), $I^2$=0%<br><br>**Correlation between PSMA Response and Clinical Outcome**<br><u>OS (n=4 studies)</u><br>• decrease in PSMA-TV or TL-PSMA was associated with better OS, while a decrease in SUVpeak, SUVmax, or serum PSA level was not in patients undergoing 177Lu radionuclide therapy (n=1 study)<br>• significantly longer OS in responders based on both PSMA-TV or serum PSA level, whereas summed SUVmean and | PSA and PSMA PET response assessments are discordant in nearly a fourth of patients with mCRPC undergoing systemic treatments. Results were consistent across different therapeutic agents and PET response criteria. | PROSPERO study protocol: CRD42020206349<br><br><u>AMSTAR 2</u><br>no hand search (e. g. reference lists of included studies), no exclusion list of studies<br><br><u>RoB of included studies</u><br>The overall quality of studies was considered good.<br>Unclear domains:<br>• consecutive patient inclusion (n=3 studies)<br>• PET response criterion was unclear (n=1)<br>• interval between PSA and PSMA PET response evaluation was nor reported (n=2)<br><br><u>Conflict of Interest</u>: none |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | RECIST evaluation were not associated with OS in patients using 177Lu radionuclide therapy (n=1 study)<br>• patients were treated with mixed therapeutic agents, neither PET (using PSMA-TV, summed SUVmax, summed SUVmean, summed SUVpeak), RECIST, nor PSA evaluation were associated with OS (n=1 study)<br>• decline in SUVpeak > 30% to 177Lu radionuclide therapy was not associated with OS (n=1 study)<br>no study assessing the correlation between rPFS and PSMA response | | Funding: This research was funded in part through the NIH/NCI Cancer Center Support Grant |
| **Frank-hauser, 2019**<br><br>30030659 | Systematic review<br><br>n=11 cohort studies<br><br>Search date: February 19th 2018<br><br>LoE: 2- | To review the current literature and discuss potential future roles of the novel PET tracers targeting the PSMA in patients with CRPC. | n=289 patients with CRPC | PSMA-PET | | • PSMA-PET detected more metastatic lesions compared to conventional bone scan<br><br>**PSMA-PET for response assessment**<br>(n=3 retrospective cohort studies, 79 patients)<br>• no clear consensus exists regarding treatment response assessment in PSMA-PET scans for mCRPC patients undergoing treatment<br><br>Seitz et al. (2017) (n=16 men with CRPC)<br>results of PSMA-PET–CT scans before and after 3 cycles of docetaxel:<br>• PSA vs. PSMA PET: concordant (n=9/16, 56%)<br>• PSA vs. CT: concordant (n=4/12, 33%)<br><br>Ahmadzadefar et al. (2017)<br>(n=32)<br>• PSMA-PET–CT could represent a better tool then PSA to assess treatment response after Ra-223-dichloride<br><br>Bieth et al. (2017)<br>(n=31 men with CRPC)<br>• PSMA-PET–CT images were used to calculate two new indices incorporating the percentage of bone volume and average SUV | Compared to bone scan, PSMA-PET is more sensitive and specific to detect metastases but the therapeutic consequences of PSMA-PET results in the setting of CRPC remain unclear. Until future studies define the role of PSMA-PET in patients with CRPC, the current standard for imaging remains bone scan and computerized tomography. | AMSTAR 2<br>no a priori protocol, search only in one database, reference lists and one clinical trial register, no exclusion list of studies, no RoB discussion of included studies<br><br>RoB of included studies<br>not determined<br><br>Conflict of Interest: none<br><br>Funding: not reported |

**Abbreviation**

| | |
|---|---|
| CI | Confidence Interval |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| mCRPC | metastatic Castration Resistant Prostate Cancer |
| mo | month |
| mHSPC | metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer |
| OS | Overall Survival |
| PCa | Prostate Cancer |
| PERCIST | Positron Emission Response Criteria in Solid Tumors |
| PSA | Prostate-Specific Antigen |
| PSMA PET | Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography |
| PSMA-TV | PSMA tumor volume |
| RECIST | Response Evaluation Criteria In Solid Tumors |
| rPFS | radiological Progression-Free Survival |
| SUV | Standardized Uptake Value |
| TL-PSMA | Total Lesion PSMA |

## 3. Brachytherapie

### *17. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, **Aktive Überwachung**, Hormontherapie)
**Vergleich:** eine andere **Strahlentherapie**, moderate und extreme Hypofraktionierung, **Prostatektomie**, **Brachytherapie**, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie

Die Literaturrecherche ergab für diese Schlüsselfrage eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse (veröffentlicht 2022), die als **indirekte Evidenz** dient. In dieser Übersichtsarbeit wurden nur Längs- und Querschnittsstudien berücksichtigt. Es wurde ein Vergleich zwischen aktiver Überwachung und definitiver Behandlung (radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie und Brachytherapie) durchgeführt. In dieser Evidenztabelle wurde der patientenrelevante Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität extrahiert und hierzu nur das gepoolte Ergebnis der Metaanalyse berichtet.

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Abdelhafez 2022**<br><br>**PMID: 35530570** | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=9 studies published between 2010 & 2020<br><br>Study design<br>• n=7 longitudinal studies<br>• n=2 cross-sectional studies<br><br>Study locations not reported<br><br>Search date between April 2010 & March 2020 | To examine the health-related quality of life (HRQoL) of patients with prostate cancer managed with active surveillance compared with those who receive definitive treatment using the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) Survey. | • adult men with clinically localised PCa<br><br>• patients without cancer were involved in some studies as a reference<br><br>• n=2.599 patients<br><br>Sample size from 163 to 879<br><br>follow-up: minimal 12-month | • Active surveillance (AS) | definitive treatment<br>• radical prostatectomy (RP)<br><br>• external beam radiation therapy (EBRT)<br><br>• brachytherapy (BT) | **HRQoL**<br><br>**definitive treatment (RP, EBRT, BT) vs. AS**<br>• 5 studies with 2.599 participants<br>• AS: 555 participants<br>• definitive treatment: 2.044 participants<br>• **MD:** 3.96 (95% CI: 2.17, 5.75); I2 = 0%, p = 0.89 | • patients with prostate cancer managed with AS report less impacts on their HRQoL compared to patients who receive definitive treatments | **Quality assessment:**<br>was performed, but no summary of the risk of bias assessment is available<br><br>**Limitations:**<br>• only five of the nine studies included here were comparative studies; a limited meta-analysis on the comparative studies had to be provided<br>• relatively small number of cases in the included studies<br>• relatively short follow-up of patients, which did not exceed 36 months in most of the studies<br>• number of patients per study is not always given<br>• not every included study has a baseline- and follow-up comparison.<br><br>**AMSTAR-2** |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2- | | | | | | | • no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br>• no data extraction in duplicate<br>• no analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br>• no adequate investigation of publication bias<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>not mentioned |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| AS | active surveillance |
| BT | brachytherapy |
| EBRT | external beam radiotherapy |
| EPIC | Expanded Prostate Cancer Index Composite |
| HRQoL | health-related quality of life |
| MD | Mean difference |
| PCa | prostate cancer |
| RP | radical prostatectomy |

## *18. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, **Brachytherapie**, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie

Die Literaturrecherche ergab für diese Schlüsselfrage zwei umfassende Vergleichsstudien und eine Netzwerk-Metaanalyse (veröffentlicht zwischen 2018 und 2021). In der umfassenden Vergleichsstudie von Wilt 2021 mit ausschließlich randomisierten kontrollierten Studien wurden onkologische Endpunkte (Mortalität, Zeit bis zur Metastasierung/Progression) und patientenrelevante Endpunkte (erektile Dysfunktion, Urinfunktion, Darmfunktion, Toxizitäten) berichtet. Die Netzwerk-Metaanalyse von Zhen 2021 mit randomisierten Studien und retrospektiven Studien berichtete getrennt nach Studiendesign über onkologische Endpunkte (Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität). Die verschiedenen Vergleiche bei denen die Brachytherapie berücksichtigt wurde, sind der Evidenztabelle zu entnehmen. In einer weiteren umfassenden Vergleichsstudie von Avila 2018 mit randomisierten Studien und prospektiven Längsschnittstudien wurden ausschließlich patientenrelevante Endpunkte (Urinfunktion, Darmfunktion und sexuelle Funktion) ausgewertet.

| Referenz | Studiencharakteristika/ LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Umfassende Vergleichsstudien zu onkologischen & patientenrelevanten Outcomes** | | | | | | | | |
| **Wilt 2021**<br><br>PMID: 33350857 | Comparative Effectiveness Review/ Systematic Review<br><br>n=17 studies published between 2004 & 2020<br><br>Study design<br>n=17 RCTs<br><br>Study locations:<br>not reported<br><br>Seach date:<br>from January 2013 to January 2020<br><br>**1**- | The purpose was to identify new information and update previous Agency for Healthcare Research and Quality and American Urological Association funded reviews evaluating treatments for clinically localized prostate cancer. | clinically localized prostate cancer (CLPC) | • WW<br>• PSA-based AM<br>• AS<br>• RP<br>• EBRT<br>• 3D-CRT + ADT<br>• EBRT + ADT<br>• ERBT + neoadjuvant & concurrent ADT<br>• conventionally fractionated EBRT | • RP<br>• AM<br>• PDT<br>• EBRT<br>• EBRT + ADT<br>• 3D-CRT + ADT with LDR-PB boost<br>• EBRT + concurrent & adjuvant ADT<br>• ultra-hypofractionated EBRT | **WW vs. RP**<br><br>• **All-cause mortality (~20-yrs follow-up)** (2 RCTs):<br>SPCG-4: RR 1.23 (95% CI: 1.10-1.38)<br>PIVOT: RR 1.09 (95% CI: 0.98-1.22)<br><br>• **All-cause mortality (~25-yrs follow-up)**<br>(1 RCT): RR 1.12 (95% CI: 1.03-1.2)<br><br>• **PCa-specific mortality (~20-yrs follow-up)** (2 RCTs):<br>SPCG-4: RR 1.57 (95% CI: 1.19-2.07)<br>PIVOT: RR 1.54 (95% CI: 0.97-2.45)<br><br>• **PCa-specific mortality (~25-yrs follow-up)** (1 RCT): RR 1.54 (95% CI: 1.19-2.00)<br><br>• **Metastases (~20-yrs follow-up)** (1 RCT):<br>RR 1.54 (95% CI: 1.24-1.93) | • RP reduces mortality vs WW in clinically detected CLPC but causes more harms. Effectiveness may be limited to younger men and those with intermediate risk disease.<br><br>• AM results in little to no mortality difference vs surgery or EBRT plus ADT.<br><br>• EBRT plus ADT reduces mortality vs EBRT alone in higher risk CLPC but may worsen sexual function.<br><br>• Adding low dose rate BT to 3D-CRT and ADT may | **Quality assessment:**<br>Performed with Cochrane ROB tool; results not available<br><br>**Limitations:**<br>• no validated thresholds exist to define effect size magnitude to determine "clinically important differences" or establish criteria to define "small", "moderate" or "large" effects by intervention or across outcomes; therefore, varying thresholds to define effect size estimates (whether by patients, clinicians, health systems or guideline members) may alter certainty of evidence & clinical/policy decisions<br>• no studies assessed the role of AS or the role of WW in |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • **Metastases (~25-yrs follow-up)** (1 RCT):<br>RR 1.63 (95% CI: 1.3-2.00)<br><br>• **Metastases/systemic progression (~20-yrs follow-up)** (1 RCT):<br>RR 1.45 (95% CI: 0.98-2.14)<br><br>• **Erectile dysfunction (10 yrs follow-up)**<br>(1 RCT): RR 0.82 (95% CI: 0.72-0.93)<br><br>• **Urinary incontinence (>1 pad per day)**<br>(1 RCT): RR 0.25 (95% CI: 0.12-0.53)<br><br>**PSA-based AM vs. EBRT + ADT** (1 RCT)<br><br>• **All-cause mortality (10 yrs follow-up):**<br>RR 1.07 (95% CI: 0.8-1.5)<br><br>• **PCa-specific mortality (10 yrs follow-up):** Peto OR 1.96 (95% CI: 0.63-6.12)<br><br>• **Metastases (10 yrs follow-up):** RR 2.1 (95% CI: 1.15-3.7)<br><br>• **Erectile dysfunction (6 yrs follow-up):**<br>RR 0.97 (95% CI: 0.89-1.05)<br><br>• **Urinary incontinence (6 yrs follow-up):**<br>RR 2.37 (95% CI: 1.34-4.19)<br><br>**AS vs. PDT** (1 RCT)<br><br>• **Erectile dysfunction (24 months follow-up):** RR 0.31 (95% CI: 0.2-0.5) | reduce mortality in higher risk CLPC.<br><br>• Little information exists on other treatments, the effects of patient and tumor factors, the effects of WW or AS in screen detected CLPC, or use of MRI for detection or surveillance. | men with screen detected CLPC; additionally, no studies evaluated the comparative effectiveness of interventions of men diagnosed or undergoing surveillance using MRI assessment and targeted biopsies<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no comprehensive literature search strategy (experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect<br>• no interpretation /discussion of the likely impact of RoB on the results<br>• no investigation of heterogeneity<br>• no investigation of publication bias<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>This project was funded under Contract No. HHSA290201500008I/Task Order 75Q80119F32008 from the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services (HHS). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • **Urinary incontinence (24 months follow-up):** RR 0.5 (95% CI: 0.24-1.05)<br><br>• **Urinary retention (24 months follow-up):** RR 0.06 (95% CI: 0.01-0.24)<br><br>**RP vs. AM** (1 RCT)<br><br>• **All-cause mortality (10 yrs follow-up):**<br>RR 0.92 (95% CI: 0.65-1.30)<br><br>• **PCa-specific mortality (10 yrs follow-up):** Peto OR 0.62 (95% CI: 0.20-1.87)<br><br>• **Metastases (10 yrs follow-up):**<br>Peto OR 0.40 (95% CI: 0.22-0.72)<br><br>• **Urinary incontinence (pad use) (72 months follow-up):** RR 2.07 (95% CI: 1.44-2.98)<br><br>• **Erectile dysfunction (72 months follow-up):** RR 1.19 (95% CI: 1.10-1.28)<br><br>• **Fecal incontinence (72 months follow-up):** Peto OR 0.74 (95% CI: 0.31-1.75)<br><br>**RP vs. EBRT + ADT** (1 RCT)<br><br>• **All-cause mortality (10 yrs follow-up):**<br>RR 0.99 (95% CI: 0.69-1.04)<br><br>• **PCa-specific mortality (10 yrs follow-up):** Peto OR 1.23 (95% CI: 0.33-4.58)<br><br>• **Metastases (10 yrs follow-up):**<br>Peto OR 0.80 (95% CI: 0.38-1.67) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • **Urinary incontinence (72 months follow-up):** RR 4.90 (95% CI: 2.91-8.26)<br><br>• **Erectile dysfunction (72 months follow-up):** RR 1.15 (95% CI: 1.07-1.23)<br><br>• **Fecal incontinence (72 months follow-up):** Peto OR 0.48 (95% CI: 0.22-1.01)<br><br>**3D-CRT and ADT vs. 3D-CRT and ADT with LDR-PB boost**<br>(1 RCT with 398 patients)<br><br>• **Mortality (5 yrs follow-up):** RR 1.25 (95% CI: 0.81-1.94)<br><br>• **Prostate-specific Mortality (5 yrs follow-up):** RR 1.56 (95% CI: 0.62-3.93)<br><br>• **Metastatic disease (5 yrs follow-up):**<br>RR 1.05 (95% CI: 0.56-1.97)<br><br>**EBRT + ADT vs. EBRT** (7 RCTs)<br><br>• **Overall mortality (5.9-9.1 yrs follow-up)** (5 RCTs with 4.047 patients): RR 0.86 (95% CI: 0.69-1.06)<br><br>• **PCa mortality (7.2-9.1 yrs follow-up)**<br>(3 RCTs with 3.004 patients): Peto OR 0.51 (95% CI: 0.37-0.70)<br><br>• **Metastasis (5-10 yrs follow-up)** (4 RCTs with 4.664 patients): RR 0.83 (95% CI: 0.71-0.97)<br><br>• **Sexual function: severe impairment based on late toxicity scores-measured from six months** | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **until end of follow-up (7.2 yrs) (**1 RCT with 813 patients):<br>RR 1.40 (95% CI: 1.08-1.80)<br><br>• **Sexual function: impotence grade (2-4-4.5 yrs follow-up)** (1 RCT with 201 patients): RR 1.20 (95% CI: 0.79-1.84)<br><br>• **Urinary incontinence (stress) grades (2-4-4.5 yrs follow-up)** (1 RCT with 201 patients): RR 0.90 (95% CI: 0.31-2.59)<br><br>**EBRT + neoadjuvant and concurrent ADT vs. EBRT + concurrent and adjuvant ADT**<br>(1 RCT with 432 patients)<br><br>• **Overall mortality (12.2 yrs follow-up):**<br>RR 1.05 (95% CI: 0.81-1.37)<br><br>• **PCa mortality (12.2 yrs follow-up):**<br>Peto OR 1.01 (95% CI: 0.35-2.93)<br><br>• **Metastasis distant Progression (12.2 yrs follow-up):** Peto OR 1.36 (95% CI: 0.57-3.27)<br><br>• **Late genitourinary toxicity grade ≥3 (3 yrs follow-up)** (428 patients):<br>Peto OR 1.01 (95% CI: 0.32-3.18)<br><br>**Conventionally fractionated EBRT vs. ultra-hypofractionated EBRT** (1 RCT with 1.180 patients)<br><br>• **Mortality (5 yrs follow-up):** RR 0.93 (95% CI: 0.63-1.39)<br><br>• **PCa mortality (5 yrs follow-up):**<br>Peto OR 0.72 (95% CI: 0.29-1.79)<br><br>• **Metastasis (5 yrs follow-up):** RR 1.02 (95% CI: 0.66-1.58) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • **Urinary toxicity grade ≥2 based on RTOG morbidity scale-1 and 2 years**<br>1 RCT (989-1.057 patients):<br>1 year: RR 0.41 (95% CI: 0.22-0.76)<br>2 years: RR 1.11 (95% CI: 0.66-1.87)<br><br>• **Bowel toxicity grade ≥2 based on RTOG morbidity scale-2 years**<br>(991 patients): Peto OR 1.77 (95% CI: 0.80-3.92) | | |
| **Netzwerk-Metaanalysen zu onkologischen Outcomes** | | | | | | | | |
| **Zhen 2021**<br><br>PMID: 34319588 | Systematic review with network meta-analysis<br><br>n=22 studies:<br>published between 2004 & 2019<br><br>Study design:<br>n=7 RCT<br>n=15 retrospective<br><br>Study locations:<br>Japan, USA, United Kingdom, Sweden, Norway, Canada, Chile, Italy<br><br>Seach date:<br>from January 2004 to June 2020<br><br>• **studies overall: 2+**<br><br>• **RCTs analyses: 1-** | Comparison on the relative efficacy and prognosis benefits of radical prostatectomy, active surveillance and radiotherapy on cancer-specific mortality (CSM) and all-cause mortality (ACM). | patients with low-risk PCa<br>n=185.363<br><br>Sample size:<br>• 147–60.290 patients<br>• median sample size: 1.548 patients<br>• n=9 studies included <1.000 patients<br>• n=4 studies included more than 20.000 patients<br><br>Age:<br>• mean or median ages: from 50 to 74.1 yrs<br>• mean age: 65.2 yrs<br>• 3 studies: no data<br><br>Median follow-up period | • radical prostatectomy (RP) | • active surveillance (AS)<br><br>• radiotherapy (RT)<br>· external beam radiotherapy (EBRT)<br>· brachytherapy<br>• (BT) | *In the following, only the results of the RCTs are presented for the pairwise meta-analysis of CSM & ACM (reason: deviations in the pooled observational & RCT data in the text & figures)*<br><br>**Pairwise meta-analysis of CSM**<br><br>**RP vs. AS** (4 RCTs)<br>OR: 0.61 (95% CI: 0.40, 0.92); I²=0%<br><br>**RP vs. EBRT** (5 RCTs)<br>OR: 0.54 (95% CI: 0.40, 0.72); I²=0%<br><br>**RP vs. BT** (1 RCT)<br>OR: 0.91 (95% CI: 0.31, 2.63); I²=not applicable<br><br>**Pairwise meta-analysis of ACM**<br><br>**RP vs. AS** (2 RCTs)<br>OR: 0.77 (95% CI: 0.51, 1.16); I²=51%<br><br>**RP vs. EBRT** (4 RCTs)<br>OR 0.63 (95% CI: 0.47, 0.84); I²=6%<br><br>**Network meta-analysis for CSM**<br>*The pooled results of the retrospective studies & the RCTs are presented below.* | • In this Bayesian analysis on low-risk PCa, the best oncological outcomes were accomplished by RP or BT.<br><br>• BT for low-risk PCa was associated with a similar risk of CSM when compared with RP; both RP & BT demonstrate a significantly increased risk of CSM when compared with EBRT and AS.<br><br>• While in terms of ACM, four treatment modalities posed comparable risks though brachytherapy ranked first in the histogram.<br><br>• | **Quality assessment:**<br>• majority of RCTs were of high quality, one study was of unknown risk<br>• 9 out of 15 retrospective studies were of high quality<br>• there were no studies that should have been excluded due to poor quality or different baseline characteristics<br><br>**Heterogeneity:**<br>• pairwise meta-analysis: none of the aforementioned variables (publication year, age of participants, follow-up period, research quality) was the source of heterogeneity<br>• network meta-analysis: heterogeneity was not reported<br><br>**Limitations:**<br>• very low quality of the evidence as a result of the sparse data currently available and the small number of RCTs. Some of the studies were retrospectively designed |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | • based on individual patient data (interquartile range): 7.05 yrs (3.8–15) | | | **RP vs. EBRT**<br>OR: 0.66 (95% CI: 0.46-0.97)<br><br>**RP vs. AS**<br>OR: 0.46 (95% CI: 0.34-0.64)<br><br>**RP vs. BT**<br>OR: 0.63 (95% CI: 0.41-1.03)<br><br>**AS vs. EBRT**<br>OR: 0.70 (95% CI: 0.45-1.07)<br><br>**rank probabilities**<br>• BT (0%), RP (0%) & EBRT (4%) are three recommended options for low-risk PCa in terms of ACM<br><br>**Network meta-analysis for ACM**<br>n=14 studies on RP, AS, EBRT & BT<br>• Based on the established network, compared with results from the traditional pairwise meta-analysis, although BT failed to show a clinically superior advantage for ACM over other treatment modalities, according to rank probability, BT was still recommended as the optimal choice in terms of ACM followed by RP (2%), EBRT (43%) & AS (56%)<br>• no statistical difference among four treatments in ACM as outcome<br>• all the potential scale reduction factors were close to 1.00, so the model was proven convergent & stable<br>in terms of the node spilt analysis, all p values exceeded .05 & consistency model was selected according to our 3-level hierarchical model, whether included study is observational study or RCT would not increase heterogeneity to our meta-analysis; thus, the adjustment is not needed | | which may lead to a possible limitation of selection bias, detection bias and performance of analysis bias; thus, a 3-level hierarchical Bayesian model was built to make the results more convincible<br><br>• Bayesian framework yielded wider CI than pairwise meta-analysis because the framework accounted for the uncertainty in the estimation of the heterogeneity. The estimate of network meta-analysis was less precise than the estimate from the pairwise meta-analysis which may result in inconsistency between pairwise meta-analysis & network meta-analysis<br><br>• this study included the time span over 1999–2017, during which patient characteristics & diagnosis approaches may have changed a lot<br><br>• this research is a network meta-analysis; the researchers could only provide indirectly comparison<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br><br>**Conflicts of interest:** |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:** not reported |
| **Umfassende Vergleichsstudien zu patientenrelevanten Outcomes** | | | | | | | | |
| **Ávila 2018**<br><br>**PMID: 29673922** | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=60 studies published between 2005 & 2017<br><br>Study design<br>• n=8 RCTs<br>• n=52 prospective longitudinal studies<br><br>Study locations<br>not reported<br><br>Seach date<br>from January 2005 to March 2017<br><br>**2+** | To assess the impact of primary treatments with curative intention in patients with localized prostate cancer, measured with Patient-Reported Outcomes (PROs), and to examine differences among modalities within treatments. | • clinically localized PCa<br>• primary treatments with curative intention<br><br>Age Median:<br>56-75 yrs<br><br>Sample size<br>16-1.806 patients<br><br>follow-up<br>• 12–24 months (n=55 studies)<br>• 5 yrs (n=3 studies)<br>• 6 yrs (n=2 studies) | • Radical Prostatectomy (RP)<br>· Robot-Assisted (RA)<br>· Laparoscopic Prostatectomy (LP)<br>· Open Radical Prostatectomy (ORP)<br><br>• external Radiotherapy (eRT)<br>· Proton Therapy (PT)<br>· Stereotactic (SB)<br>· Intensity Modulated (IM)<br>· External Beam (EB)<br>· 3-Dimensional (3D) radiotherapy)<br><br>• interstitial Brachytherapy (iBT)<br>· low-dose-rate Brachytherapy (LDR-BT)<br>· high-dose-rate Brachytherapy (HDR-BT)<br><br>• High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)<br><br>• Active Surveillance (AS)<br><br>→ **there were no comparison groups** | **Radical Prostatectomy (among subgroups: RA, LP, ORP) at 1st year)**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· large worsening<br>· no statistically significant differences<br>· n=15 studies, $I^2$=77.3%<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· small improvement<br>· n=15 studies, $I^2$>54.0%<br><br>• **urinary function**<br>· moderate-large worsening without statistically significant<br>· n=24 studies, $I^2$=83.3%<br><br>• **urinary function**<br>· presented stability<br>· n=24 studies, $I^2$=84.4%<br><br>• **sexual function**<br>· large worsening<br>· n=25 studies, $I^2$=92.9%<br><br>• **sexual bother**<br>· moderate worsening<br>· n=23 studies; $I^2$=91.6%<br><br>• **bowel function**<br>· changes negligible<br>· n=19 studies, $I^2$=77.7%<br><br>• **bowel bother**<br>· changes negligible<br>· n=19 studies, $I^2$=46.6% | • no remarkable differences in PRO appeared between modalities within each treatment<br><br>• available evidence supports brachytherapy as possible alternative to radical prostatectomy for patients seeking an attempted curative treatment limiting the risk for urinary incontinence and sexual dysfunction. | **Quality assessment:**<br>• low RoB: n=34 studies<br>• moderate RoB: n=16 studies<br>• high RoB: n=10 studies<br><br>**Heterogeneity:**<br>• the different treatment modalities were a source of heterogeneity<br><br>**Limitations:**<br>• final exclusion of studies is not completely comprehensible<br>• the relatively few studies with follow-up beyond 2 years limited the mid-and long-term evidence available<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no comprehensive literature search strategy (e.g. not searched at least 2 databases; trial/study registries were not searched)<br>• no data extraction in duplicate<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>was described in detail in the study |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | *→ until here: most of the data come from ORP cohorts*<br><br>**External Radiotherapy (among subgroups: PT, SB, IM, EB, 3D) at 1st year)**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· small worsening without statistically significant differences among modalities<br>· n= 14 studies, $I^2$=23.1<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· almost all analyses showed no change<br>· n=15 studies, $I^2$=76.8 %<br><br>• **urinary function**<br>· worsening is negligible in most analyses<br>· n=21studies, $I^2$=44.2%<br><br>• **urinary bother:**<br>· worsening is negligible in most analyses<br>· n= 19 studies, $I^2$= 59.6%<br><br>• **sexual function at the 1st and 2nd year**<br>· moderate worsening, except for stereotactic radiotherapy, with no change<br>· n=24 studies, $I^2$= 64,9%<br><br>• **sexual bother**<br>· high heterogeneity<br>· n= 15 studies, $I^2$= 85.8%<br><br>• **bowel function**<br>· changes were small in most analyses<br>· n= 23 studies, $I^2$=62.5%<br><br>• **bowel bother** | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | · changes were small in most analyses<br>· n=19 studies, $I^2$=46.6%<br>· moderate worsening was observed only<br>for the modalities of external beam &<br>3D radiotherapy<br><br>**<u>Brachytherapy (among subgroups: LDR-BT, HDR-BT) at 1st year)</u>**<br><br>• **<u>urinary incontinence</u>**<br>· small worsening<br>· just LDR<br>· n=6 studies, $I^2$=0%<br><br>• **<u>urinary irritative-obstructive</u>**<br>· small worsening<br>· just LDR<br>· n=7 studies, $I^2$=35.3%<br><br>• **<u>urinary function</u>**<br>· small worsening<br>· n=9 studies, $I^2$=61.7%<br><br>• **<u>urinary bother</u>**<br>· small worsening<br>· n=9 studies, $I^2$=65%<br><br>• **<u>sexual function</u>**<br>· small worsening<br>· n=8 studies, $I^2$= 18.5%<br><br>• **<u>sexual bother</u>**<br>· small worsening<br>· n=8 studies, $I^2$= 47.7%<br><br>• **<u>bowel bother</u>**<br>· small worsening also estimated for almost all bowel bother evaluations<br><br>• **<u>bowel function</u>**<br>· changes in bowel function were mainly<br>negligible | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Differences between low- and high-dose-rate brachytherapy were not statistically significant, except for sexual function at the 3rd year<br><br>**High-Intensity Focused Ultrasound**<br>**1 year after diagnosis**<br>• no statistically significant change<br>• n=3 studies, $I^2$=0%<br><br>**Active Surveillance**<br>**1 year after diagnosis**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· n= 2 studies<br>· MD IV: -0.15 (95% CI: -0.47, 0.17), $I^2$=89%<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· n=2 studies<br>· MD IV: 0.05 (95% CI: -0.09, 0.19) $I^2$= 44%<br><br>• **sexual function**<br>· n= 4 studies<br>· MD IV: -0.18 (95%CI: -0.38, 0.03), $I^2$=64%<br>• **bowel function**<br>· n=2 studies<br>· MD IV: 0.02 (95%CI: -0.08, 0.13), $I^2$=0%<br><br>• **bowel bother**<br>· n=2 studies<br>· MD IV: 0.07 (95%CI: -0.08, 0.22), $I^2$=0% | | |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| 3D | 3-dimensional radiotherapy |
| 3D-CRT | 3-dimensional conformal radiation therapy |
| ACM | all-cause mortality |
| ADT | androgen deprivation therapy |
| AM | active monitoring |
| AS | active surveillance |
| BT | brachytherapy |
| CLPC | clinically localized prostate cancer |

| | |
|---|---|
| CSM | cancer-specific mortality |
| EB | External Beam |
| EBRT | external beam radiation therapy |
| EMP | estramustine phosphate |
| eRT | external Radiotherapy |
| HDR-BT | high-dose-rate Brachytherapy |
| HIFU | High-Intensity Focused Ultrasound |
| IM | Intensity Modulated |
| iBT | interstitial Brachytherapy |
| LDR_BT | low-dose-rate Brachytherapy |
| LDR-PB | low dose rate - prostate brachytherapy |
| LHRH | luteinizing hormone-releasing hormone |
| LP | Laparoscopic Prostatectomy |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| OR | odds ratio |
| ORP | Open Radical Prostatectomy |
| PCa | prostate cancer |
| PDT | photodynamic therapy |
| PIVOT | Prostate Cancer Intervention vs Observation Trial |
| PROs | Patient-Reported Outcomes |
| PSA | prostate specific antigen |
| PT | Proton Therapy |
| RA | Robot-Assisted |
| RCT | randomised controlled trial |
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| RR | risk ratio |
| RT | radiotherapy |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| SB | Stereotactic |
| SPCG4 | Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 |
| WW | watchful waiting |
| yrs | years |

## *19. Ist die LDR-Brachytherapie (als Monotherapie) +/- Androgen Deprivation bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils im Vergleich zu einer perkutanen Strahlentherapie +/- Androgen-Deprivations-Therapie gleichwertig in Bezug auf das onkologische Ergebnis und die Akut- und Spätfolgen?*

Population: Patienten mit lokal begrenztes PCA des intermediären Risikoprofils
Intervention: LDR Brachytherapie (Monotherapie)
Vergleich: perkutanen Strahlentherapie +/- Androgen-Deprivations-Therapie
Endpunkte: OS, PFS, DFS, PCM, Morbidität, Toxizität (Akut- und Spätfolgen) und Lebensqualität (QoL)

**Hintergrundinformation**

Zur Methodenbewertung des GBA sind zur Brachytherapie beim Prostatakarzinom (Bewertung und Erprobung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) zwei abgeschlossene Verfahren vom 19.09.2020 verfügbar: Interstitielle LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil (§ 135 SGB V) einmal als stationäre und einmal als ambulante Behandlungsoption. Die Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ sowie die „Qualitätssicherungs-Richtlinie“ sind entsprechend anzuwenden.

**Zusammenfassung der Evidenzgrundlage des bisherigen Hintergrundtextes**

Die LDR-Brachytherapie ist als lokale Therapie in der aktuellen Version der Leitlinie abgebildet als eine primäre Therapieoption bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (PCa) mit niedrigem Risiko, als Kombinationstherapie auch bei mittlerem sowie hohem Risiko (Kapitel 6.3.3.1) ebenso die HDR-Brachytherapie, als Kombinationstherapie (Kapitel 6.3.3.2); die HDR-Brachytherapie findet sich zudem beim lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Kapitel 6.4.3) (S3-LL Prostatakarzinom, Version 7.0).
Zur LDR-Brachytherapie (Monotherapie bei niedrigem Risikoprofil) werden empfehlungsbegründend in der aktuellen Version der Leitlinie zwei randomisierte Studien berichtet (Giberti et al. World J Urol 2009 - radikale Prostatektomie vs. Brachytherapie; Giberti et al. Canadian J Urol 2017 – Prostatektomie (robotergestützt) vs. Brachytherapie (beide bei „low risk PCa“). Weitere Studien begründen die Einschränkung bzw. Erweiterung der Therapieoption; bspw. die Kombination mit weiteren Therapien. Ergebnisse weiterer RCT wurden erwartet. Auf Qualitätssicherungsmaßnahmen wird hingewiesen (S3-LL Prostatakarzinom, Version 7.0).

**Eingeschlossene Arbeiten (aktuell)**

Zur Fragestellung der LDR-Brachytherapie als Monotherapie gegenüber der perkutanen Strahlentherapie (jeweils mit/ohne Androgen Deprivation) konnte keine systematische Übersichtsarbeit bis zum Jahr 2024 ermittelt werden. Die ergänzende Auswahl von randomisierten kontrollierten Studien ergab zwischen 2020 und 2024 keinen Einschluss einer Publikation.

**Zusatzinformation (allgemein)**

Im Rahmen der Auswahl der publizierten Arbeiten wurden interessante Zusatzinformationen ermittelt, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen (bspw. anderes Studiendesign), die aber ggf. interessante ergänzende Informationen für die Diskussion oder zukünftige Betrachtung enthalten.
Diese Arbeiten wurden ausgeschlossen, werden hier aber als Quellenangabe zur Kenntnis aufgeführt:

- z. B. HDR-Brachytherapie als Monotherapie („low- and intermediate risk“) (1);
- LDR-Brachytherapie vs. HDR-Brachytherapie (Monotherapie - Kohortenstudie) (2); HDR und LDR Brachytherapie (Pilotstudie; PSA und Toxizität) (3);
- LDR-Brachytherapie vs. hypofraktionierte Strahlentherapie (intermediäres Risiko - Langzeitergebnisse) (4);
- perkutane Strahlentherapie gegenüber der Brachytherapie (vergleichende Studie; nicht-randomisiert; Betroffenenwahl nach Aufklärung) (5);
- Risiko eines Blasenkarzinoms (sekundär nach PCa-Behandlung mit LDR-Brachytherapie; Charakteristika) (6);
- Langzeitergebnisse der LDR-Brachytherapie (Register; Schweiz) (7);
- Ländervergleiche von Betroffenen mit lokal begrenztem PCa (Charakteristika vor der Behandlung - Registerstudie) (8);
- Lebensqualität (15-Jahresdaten für Betroffenen mit lokalisiertem PCa; Kohortenstudie; Australien) (9); betroffenenrelevante Ergebnisse nach 5 Jahren der Therapie (lokalisiertes PCa; Kohortenstudie) (10);
- Trends und Entwicklungen in der Strahlentherapie bei nichtmetastasiertem PCa (Registerstudie; Niederlande; 12-Jahresüberblick) (11);
- hypofraktionierte Strahlentherapie bei nichtmetastasiertem PCa (Registerstudie; Australien; Neuseeland) (12);
- Einfluss rektaler Hydrogel Spacer auf die Toxizität bei perkutaner Strahlentherapie und LDR-Brachytherapie (13-16);
- Entscheidungshilfen zur Therapie bei niedrigem und intermediärem Risiko (RCT; Niederlande) (17).

**Literatur**

1. Hudson JM, Loblaw A, McGuffin M, Chung HT, Tseng CL, Helou J, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate-risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy: A 9-year update. Radiother Oncol. 2024;198:110381.
2. Jimenez-Garcia IE, Sabater S, Martinez-Gutierrez R, Sanchez-Galiano P, Berenguer-Serrano R, Castro-Larefors S, et al. LDR brachytherapy offers superior tumor control to single-fraction HDR prostate brachytherapy: A prospective study. Prostate. 2023;83(11):1068-75.
3. Reynaud T, Hathout L, Carignan D, Barkati M, Martin AG, Foster W, et al. PSA outcomes and late toxicity of single-fraction HDR brachytherapy and LDR brachytherapy as monotherapy in localized prostate cancer: A phase 2 randomized pilot study. Brachytherapy. 2021;20(6):1090-8.
4. Sanmamed N, Joseph L, Crook J, Craig T, Warde P, Tomasso AD, et al. Long-term oncologic outcomes of low dose-rate brachytherapy compared to hypofractionated external beam radiotherapy for intermediate -risk prostate cancer. Brachytherapy. 2023;22(2):188-94.
5. Moll M, Renner A, Kirisits C, Paschen C, Zaharie A, Goldner G. Comparison of EBRT and I-125 seed brachytherapy concerning outcome in intermediate-risk prostate cancer. Strahlenther Onkol. 2021;197(11):986-92.
6. Chin CP, Smith WH, Cesaretti J, Terk M, Garden EB, Araya JS, et al. Clinical and treatment characteristics of secondary bladder malignancies following low dose rate brachytherapy for prostate cancer. Urol. 2023;41(6):296.e9-.e16.
7. Viktorin-Baier P, Putora PM, Schmid HP, Plasswilm L, Schwab C, Thoeni A, et al. Long-term oncological and functional follow-up in low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: results from the prospective nationwide Swiss registry. BJU Int. 2020;125(6):827-35.
8. Garin O, Kowalski C, Zamora V, Roth R, Ferrer M, Breidenbach C, et al. Patient-reported outcomes before treatment for localized prostate cancer: are there differences among countries? Data from the True North Global Registry. BMC Urol. 2023;23(1):178.
9. Mazariego CG, Egger S, King MT, Juraskova I, Woo H, Berry M, et al. Fifteen year quality of life outcomes in men with localised prostate cancer: population based Australian prospective study. Bmj. 2020;371:m3503.
10. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, Huang LC, Conwill R, Laviana AA, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. Jama. 2020;323(2):149-63.
11. Evers J, Kerkmeijer LGW, van den Bergh RCN, van der Sangen MJC, Hulshof M, Bloemers M, et al. Trends and variation in the use of radiotherapy in non-metastatic prostate cancer: A 12-year nationwide overview from the Netherlands. Radiother Oncol. 2022;177:134-42.
12. Pryor DI, Martin JM, Millar JL, Day H, Ong WL, Skala M, et al. Evaluation of Hypofractionated Radiation Therapy Use and Patient-Reported Outcomes in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer in Australia and New Zealand. JAMA netw. 2021;4(11):e2129647.
13. Nehlsen AD, Sindhu KK, Moshier E, Sfakianos JP, Stock RG. The impact of a rectal hydrogel spacer on dosimetric and toxicity outcomes among patients undergoing combination therapy with external beam radiotherapy and low-dose-rate brachytherapy. Brachytherapy. 2021;20(2):296-301.
14. Lin YH, Loon W, Tacey M, Bolton D, Tan A, Chan Y, et al. Impact of hydrogel and hyaluronic acid rectal spacer on rectal dosimetry and toxicity in low-dose-rate prostate brachytherapy: a multi-institutional analysis of patients' outcomes. J. 2021;13(6):605-14.
15. Navaratnam A, Cumsky J, Abdul-Muhsin H, Gagneur J, Shen J, Kosiorek H, et al. Assessment of Polyethylene Glycol Hydrogel Spacer and Its Effect on Rectal Radiation Dose in Prostate Cancer Patients Receiving Proton Beam Radiation Therapy. Adv Radiat Oncol. 2020;5(1):92-100.
16. Morita M, Fukagai T, Hirayama K, Yamatoya J, Noguchi T, Ogawa Y, et al. Placement of SpaceOAR hydrogel spacer for prostate cancer patients treated with iodine-125 low-dose-rate brachytherapy. Int J Urol. 2020;27(1):60-6.
17. Lamers RED, Cuypers M, de Vries M, van de Poll-Franse LV, Bosch J, Kil PJM. Differences in treatment choices between prostate cancer patients using a decision aid and patients receiving care as usual: results from a randomized controlled trial. World J Urol. 2021;39(12):4327-33.

*20. Ist die LDR oder HDR Brachytherapie kombiniert mit einer perkutanen Bestrahlung und einer Androgen-Deprivations-Therapie (ADT) bei Patienten des hohen Risikoprofils im Vergleich zu einer perkutanen Strahlentherapie + ADT gleichwertig in Bezug auf das onkologische Ergebnis und die Akut- und Spätfolgen?*

*21. Ist die LDR oder HDR Brachytherapie kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie und einer Androgen-Deprivations-Therapie (ADT) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom gleichwertig im Vergleich zu einer perkutanen Strahlentherapie + ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis und die Akut- und Spätfolgen?*

Population1: Patienten mit lokal begrenztes PCA des hohen Risikoprofils
Population2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCA
Intervention: LDR oder HDR Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung + einer Androgen-Deprivations-Therapie (ADT)
Vergleich: perkutanen Strahlentherapie + ADT
Endpunkte: OS, PFS, DFS, PCM, Morbidität, Toxizität (Akut- und Spätfolgen) und Lebensqualität (QoL)

**Zusammenfassung der Evidenzgrundlage des bisherigen Hintergrundtextes**
Zur LDR-Brachytherapie siehe Kapitel 6.3.3.1; zur HDR-Brachytherapie Kapitel 6.3.3.2 sowie Kapitel 6.4.3 (S3-LL Prostatakarzinom, Version 7.0).

Zur HDR-Brachytherapie (Kombinationstherapie mit der perkutanen Strahlentherapie) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom werden empfehlungsbegründend zwei randomisierte kontrollierte Studien berichtet (Martinez et al. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005; Galalea et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004); im Hintergrundtext sind zudem zwei weitere randomisierte Studien zur interstitiellen HDR-Brachytherapie plus perkutaner Strahlentherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie aufgeführt (hier wird kein Effekt auf das Gesamtüberleben beschrieben) (Hoskin et al. Radiother Oncol 2007; Sathya J Clin Oncol 2005). Weitere randomisierte Studien wurden gefordert. Der Stellenwert einer ergänzenden hormonablativen Therapie war zum Zeitpunkt der Suche der Vorversionen nicht geklärt (S3-LL Prostatakarzinom, Version 7.0).

Für die Kombinationstherapie der HDR-Brachytherapie bei lokal fortgeschrittenem PCa wird auf die Bedingung der cT3 Klassifikation hingewiesen (empfehlungsbegründend drei Studien; Deger et al. Eur Urol 2005; Deger et al. Eur Urol 2002; Kalkner et al. Acta Oncol 2007) sowie die Kontraindikation bei cT4; die herangezogenen Studien enthielten die cT3-Population zu mindestens 25% (hierzu werden weitere Studien im Text berichtet) (S3-LL Prostatakarzinom, Version 7.0).

**Eingeschlossene Arbeiten (aktuell)**
Für die Fragestellung der LDR/HDR-Brachytherapie kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie und einer Androgen Deprivation bei lokal begrenztem PCa mit hohem Risikoprofil wurde eine systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen, deren Suche den Zeitraum bis Juli 2023 umfasste (1). Diese Arbeit wurde auch für Betroffene mit lokal fortgeschrittenem PCa eingeschlossen. Die Auswahl ergänzend publizierter randomisierter kontrollierter Studien wurde auf den Suchzeitraum ab 2023 eingegrenzt; in diesem Zeitraum konnte keine ergänzende Publikation eingeschlossen werden.

Da aus der eingeschlossenen Arbeit hervorgeht, dass die Population (T1-2 N0 M0 nach UICC (lokal begrenzt) (zu etwa 70%) sowie T3a N0 M0 nach UICC (lokal fortgeschritten) (zu etwa 30%); unter Definition eines hohen Risikos für die lokal begrenzte Form mit PSA > 20 ng/mL oder Gleason-Score ≥8 oder cT-Kategorie 2c nach S3-LL Prostatakarzinom, Version 7.0) aus den eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien nicht getrennt betrachtet bzw. ausgewertet werden konnte, wird die Arbeit hier zusammenfassend für beide Gruppen berichtet.

Als Zusammenfassung wurde die Tabelle 10 neben der ausführlichen, nachfolgenden Eidenztabelle erstellt. Zusatzinformation (allgemein) finden sich am Ende des Dokuments.

Tabelle 10 Ergebnisse der kombinierten externen Strahlentherapie und Brachytherapie (LDR/HDR) gegenüber der externen Strahlentherapie (jeweils mit/ohne ergänzende Androgen Deprivation) bei lokal begrenzten Prostatakarzinom und hohem Risikoprofil und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (nach (1); LoE 1-)

| **Betrachteter Endpunkt** | **Effektschätzer (EBRT-BT vs. EBRT jeweils +/- ADT)** | **Vertrauen in die Evidenz (gering, moderat, hoch); Anzahl Studien (Anzahl Betroffene)** |
|---|---|---|
| **Gesamtüberleben** | HR 0,87 (0,63; 1,19); p = 0,04 | moderat; n = 2 RCT (n = 308 vs. n = 306) |

| Betrachteter Endpunkt | Effektschätzer (EBRT-BT vs. EBRT jeweils +/- ADT) | Vertrauen in die Evidenz (gering, moderat, hoch); Anzahl Studien (Anzahl Betroffene) |
|---|---|---|
| **(HR (95% KI); %)** | HR 0,78 (0,49; 1,25) | n = 1 RCT (LDR-BT) |
| | HR 0,95 (0,62; 1,46) | n = 1 RCT (HDR-BT) |
| | zu Jahr 5: 91,3% vs. 88,7%<br>zu Jahr 10: 80% vs. 75% | n = 1 RCT (LDR-BT) |
| | zu Jahr 6: 86% vs. 88%<br>zu Jahr 12: 64% vs. 61% | n = 1 RCT (HDR-BT) |
| **Krankheitsbezogenes Überleben (HR (95% KI); %)** | HR 0,62 (0,24; 1,60); p = 0,3 | gering; n = 1 RCT (n = 200 vs. n = 198) (LDR-BT) |
| | zu Jahr 5: 96,8% vs. 97,5%<br>zu Jahr 10: 95% vs. 92% | n = 1 RCT (LDR-BT) |
| **Progressionsfreies Überleben / biochemische Kontrolle (HR (95% KI); %)** | HR 0,54 (0,40; 0,72); p < 0.001 | moderat; n = 2 RCT (n = 308 vs. n = 306) |
| | HR 0,46 (0,28; 0,76) | n = 1 RCT (LDR-BT) |
| | HR 0,58 (0,40; 0,85) | n = 1 RCT (HDR-BT) |
| | zu Jahr 5: 88,7% vs. 83,8%<br>zu Jahr 10: 85% vs. 67% | n = 1 RCT (LDR-BT) |
| | zu Jahr 6: 76% vs. 60%<br>zu Jahr 12: 69% vs. 49% | n = 1 RCT (HDR-BT) |
| | zu Jahr 5 (Bereich): EBRT-BT 67% bis 98,9%<br>zu Jahr 5 (Bereich): EBRT 44% bis 94,8% | n = 25 aus n = 64 retrospektive Studien |
| **Metastasenfreies Überleben (HR (95% KI); %)** | HR 0,93 (0,48; 1,82) | n = 1 RCT (LDR-BT) |
| | HR 0,75 (0,42; 1,35) | n = 1 RCT (HDR-BT) |
| | zu Jahr 5: 93,3% vs. 92,5%<br>zu Jahr 10: 88% vs. 85% | n = 1 RCT (LDR-BT) |
| | zu Jahr 6: 88% vs. 90%<br>zu Jahr 12: 83% vs. 76% | n = 1 RCT (HDR-BT) |
| **Morbidität (Toxizität: Gastrointestinaltrakt; Grad 3+) (Inzidenz/Prävalenz; %)** | HR n. r. | hoch; n = 2 RCT (n = 308 vs. n = 306) |
| | zu Jahr 5<br>Inzidenz (kumulativ; klinisch berichtet): 8,1% vs. 3,2%; p = 0,12<br>Prävalenz (kumulativ): 1% vs. 2,2% | n = 1 RCT (LDR-BT) |
| | zu Jahr 6<br>Inzidenz: 7% vs. 6%; p = 0,9<br>Prävalenz: 0,9% vs. 0,8%; p = 1 | n = 1 RCT (HDR-BT) |
| **Morbidität (Toxizität: Urogenitaltrakt; Grad 3+) (Inzidenz/Prävalenz; %)** | HR n. r. | moderat; n = 2 RCT (n = 308 vs. n = 306) |
| | HR 3,46 (1,7; 77); p < 0,001 | n = 1 RCT (LDR-BT) |
| | HR n. r. | n = 1 RCT (HDR-BT) |
| | zu Jahr 5<br>Inzidenz (kumulativ; patientenberichtet): 18.4% vs. 5.2%<br>Prävalenz (kumulativ): 8,6% vs. 2,2%; p = 0,058 | n = 1 RCT (LDR-BT) |
| | zu Jahr 6<br>Inzidenz (klinisch berichtet): 30% vs. 29%; p = 0,6<br>Prävalenz: 11% vs. 4%; p = 0,05 | n = 1 RCT (HDR-BT) |
| **Lebensqualität physikalische Funktion – mittlere Veränderung** | zu Jahr 6: MD -15,3 vs. -6,9; p = 0,03 | moderat; n = 1 RCT (n = 200 vs. n = 198) (LDR-BT) |

| Betrachteter Endpunkt | Effektschätzer (EBRT-BT vs. EBRT jeweils +/- ADT) | Vertrauen in die Evidenz (gering, moderat, hoch); Anzahl Studien (Anzahl Betroffene) |
|---|---|---|

**ADT = Androgen Deprivation; BT = Brachytherapie; EBRT = externe Strahlentherapie; GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations; HDR = High Dose Brachytherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall (95%); LDR = Low Dose Brachytherapie; MD = mittlere Differenz/Veränderung; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RP = radikale Prostatektomie**

**Population: T1-2 N0 M0 nach UICC (lokal begrenzt) (zu etwa 70%) sowie T3a N0 M0 nach UICC (lokal fortgeschritten) (zu etwa 30%); unter Definition eines hohen Risikos für die lokal begrenzte Form mit PSA > 20 ng/mL oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c nach S3-LL Prostatakarzinom, Version 7.0; 30-40% Betroffene mit intermediärem Risiko, 55-70% mit hohem Risiko (medianes Alter 62 bis 72 Jahre; medianer PSA Wert <10 bis 20 ng/mL; etwa 75% der Betroffenen erhielten eine Androgen Deprivation)**
**Insgesamt eingeschlossen in die systematische Übersichtsarbeit wurden n = 73 Arbeiten, darunter n = 2 randomisierte kontrollierte Studien (Hoskin et al. Radiother Oncol 2021; Morris et al. In J Radiat Oncol Biol Phys 2017; (LDR/HDR EBRT-BT vs. EBRT); n = 200 vs. n = 198 Betroffene (LDR-BT) sowie n = 110 vs. n = 106 Betroffene (HDR-BT), n = 7 prospektive Studien (n = 6 zu LDR/HDR EBRT-BT vs. EBRT sowie n = 1 zu EBRT-BT vs. RP +/- EBRT) sowie n = 64 retrospektive Studien (1). Für die Bewertung der Evidenzqualität verwendeten die Autor*innen den Ansatz nach GRADE, wobei das Risiko für Fehler mit Hilfe des das Cochrane Risk of Bias Tool 2 sowie der Bewertung von Störfaktoren erfolgte. Hinweis: die Arbeit untersuchte als Vergleich die externe Strahlentherapie sowie die radikale Prostatektomie in Kombination mit der externen Strahlentherapie. Die Ergebnisse dieser Tabelle entstammen vorrangig den randomisierten kontrollierten Studien (n = 2); zu wenigen Endpunkten werden ergänzende Ergebnisse berichtet.**

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Systematische Reviews** | | | | | | | | |
| **Slevin et al. 2023**<br>PMID: 38151440<br><br>(1)<br><br>included RCT<br><br>Hoskin et al. Radiother Oncol 2021 | systematic review and meta-analysis<br>LoE (2- overall)<br>**LoE 1- (RCT)**<br><br>PROSPERO<br>(CRD42022349278)<br><br>n = 73 studies (n = 2 RCT, n = 7 prospective, n = 64 retrospective studies) | several questions:<br><br>how EBRT-BT compares with definitive EBRT or RP ± postoperative (adjuvant or early salvage) EBRT (RP ± EBRT) for<br><br>(1) long-term biochemical control (at/beyond 5 yr), | histologically confirmed localised/locally advanced nonmetastatic PCa (cN0 M0)<br><br>treated with curative intent (low),<br>intermediate (30-40%) or high risk (55-70%)))<br><br>median age 62 to 72 years | external beam radiotherapy (EBRT) + brachytherapy (BT) performed using high-dose-rate (HDR) or low-dose-rate (LDR) BT boost ± androgen deprivation therapy (ADT) | external beam radiotherapy (EBRT) ± androgen deprivation therapy (ADT)<br><br>and<br><br>radical prostatectomy (RP) ± external beam radiotherapy (EBRT) | n = 2 RCT (LDR/HDR EBRT-BT vs. EBRT);<br>n = 200 vs. n = 198 men (LDR-BT) and<br>n = 110 vs. n = 106 men (HDR-BT)<br><br>n = 6 prospective studies (LDR/HDR EBRT-BT vs. EBRT)<br><br>n = 1 prospective study (EBRT-BT vs. RP +/- EBRT)<br><br><u>primary</u><br>(Table 1)<br><u>biochemical control</u> (bPFS - progression free survival) | EBRT-BT using LDR or HDR BT is associated with superior biochemical control to EBRT, with absolute improvements in bPFS at 5–6 years of 4.9–16% across the two RCT<br><br>its impact on distant metastatic disease, CSS, and OS is less certain | AMSTAR-2: critically low<br><br>(e. g. provide no list of excluded studies with justification; did not account for risk of bias within the discussion and interpretation of results)<br><br>note: standardized documentation of study results within text, tables and |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [source 7]<br><br>Morris et al. In J Radiat Oncol Biol Phys 2017<br><br>[source 8] | (search from Jan 2020 until July 2023)<br><br>RCT and prospective/retrospective nonrandomized comparative studies | (2) clinically relevant survival endpoints (metastasisfree survival [MFS], cancer-specific survival [CSS], and overall survival [OS]),<br>(3) long-term genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) toxicities, and<br>(4) health-related quality of life (HRQoL)<br><br>which patients are most likely to benefit from EBRT-BT and the role of ADT | median PSA <10 to 20 ng/mL<br><br>approximately 75% of participants received ADT<br><br>-<br>----------<br>**note:**<br><br>for n = 2 RCT classification of localized / (locally advanced) PCa includes T1-2 (about 70%)<br>and<br>T3(a) (about 30%) N0 M0 | | | at 5 years<br>88.7% vs. 83.8%<br>at 10 years<br>85% vs. 67%<br><br>HR 0.46 (95% CI 0.28; 0.76); n = 1 RCT (LDR-BT)<br><br>at 6 years<br>76% vs. 60%<br>at 12 years<br>69% vs. 49%<br><br>HR 0.58 (95% CI 0.40; 0.85); n = 1 RCT (HDR-BT)<br><br>overall<br>HR 0.54 (95% CI 0.40; 0.72); p < 0.001); n = 2 RCT (n = 308 vs. n = 306 men); moderate certainty of evidence<br><br>grade 3+ late GU/GI toxicity<br>GU:<br>patient reported outcome (n = 1 RCT; LDR-BT) as well as n = 6 prospective studies<br><br>EBRT-BT vs. EBRT or RP +/- EBRT: significantly worse late GU toxicity was | fewer studies examined RP ± EBRT, making it difficult to draw firm comparisons with EBRT-BT<br><br>biochemical control with EBRT-BT compared with EBRT need to be weighed against the risk of severe late GU toxicity<br><br>some evidence of a greater prevalence of severe GU toxicity of 6.4–7% with EBRT-BT at 5–6 years<br><br>insufficient evidence as to whether ADT can safely be omitted with EBRTBT<br><br>recommendations to consider EBRT-BT for unfavourable intermediate/high-risk PCa patients with good urinary function | figures was missed<br><br>quality assessment<br>Cochrane Risk of Bias 2 tool<br>confounding factors<br>GRADE<br><br>n = 2 RCT were rated as low risk of bias in most domains; blinding was rated as high risk of bias<br>n = 7 prospective studies were rated as high risk of bias (high risk of confounding)<br><br>risk of bias/confounding assessment for retrospective studies were high (supplement; e.g. clinical T stage, Gleason score, use of |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | reported in at least one urinary domain (n = 7 studies, including n = 1 RCT)<br><br>GU: clinician assessed (n = 21 studies, including n = 2 RCT; LDR/HDR-BT)<br>EBRT-BT vs. EBRT or RP +/- EBRT:<br>significantly worse late grade 3+/severe GU toxicity (n = 7 studies; including n = 2 RCT)<br>overall function, irritative symptoms, frequency, burning<br><br>GU toxicity 3+<br>moderate certainty of evidence (for n = 2 RCT)<br><br>at 5 years<br>incidence, patient report (cumulative)<br>18.4% vs. 5.2%<br>HR 3.46 (95% CI 1.7; 77), p < 0.001; n = 1 RCT (LDR-BT)<br>(n = 2 men died)<br><br>prevalence, patient report (cumulative)<br>8.6% vs. 2.2%; p = 0.058; HR n. r.; n = 1 RCT (LDR-BT))<br><br>at 6 years<br>incidence (actuarial) | | ADT, type of BT boost, EBRT volume)<br><br>heterogeneity was reported<br><br>limitations<br>for n = 2 RCT eligible patients had T1-T3a N0 M0 intermediate or high risk PCa and T1-T3 N0 M0 low, intermediate or high risk PCa (PSA < 50 ng/mL)<br>– with 30-40% of intermediate risk, 55-70% high risk PCa; T1-2 about 70% and T3(a) about 30%<br><br>separate evaluations were not available/possible<br>(n = 200 vs. n = 198 men and n = 110 vs. n = 106 men) – subgroup; |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | clinician-reported<br>30% vs. 29% (p = 0.6) n = 1 RCT (HDR-BT)<br><br>prevalence<br>11% vs. 4%; p = 0.05; n = 1 RCT (HDR-BT)<br><br><u>GI:</u><br>n = 25 studies<br>(n = 7 with patient reported outcomes (including n = 2 RCT); n = 18 studies with clinician-assessed GI toxicity (including n = 2 RCT))<br><br><u>GI toxicity 3+:</u><br>**EBRT vs. EBRT-BT:**<br>significantly worse late GI toxicity (patient reported) was reported in at least one bowel domain (n = 2 studies)<br><br>significantly worse late grade 3+ GI toxicity (clinician assessed) (n = 1 study)<br><br>lower- and higher-grade toxicities (n = 4 studies)<br><br><u>GI toxicity 3+</u><br>high certainty of evidence (for n = 2 RCT)<br><br>EBRT-BT vs. EBRT | | sample size; statistical power |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | at 5 years<br>incidence, clinician assessed (cumulative)<br>8.1% vs. 3.2% (p = 0.12); HR n. r.; n = 1 RCT (LDR-BT)<br><br>prevalence (cumulative)<br>1% vs. 2.2%; n = 1 RCT (LDR-BT)<br><br>at 6 years<br>incidence (actuarial)<br>7% vs. 6% (p = 0.9); n = 1 RCT (HDR-BT)<br><br>prevalence<br>0.9% vs. 0.8%; p = 1; n = 1 RCT (HDR-BT)<br><br><u>secondary</u><br>(Table 2)<br><u>MFS (metastasis free survival)</u><br>at 5 years<br>93.3% vs. 92.5%<br>at 10 years<br>88% vs. 85%<br><br>HR 0.93 (95% CI 0.48; 1.82); n = 1 RCT (LDR-BT)<br><br>at 6 years | | |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 88% vs. 90%<br>at 12 years<br>83% vs. 76%<br><br>HR 0.75 (95% CI 0.42; 1.35); n = 1 RCT (HDR-BT)<br><br>overall<br>HR 0.82 (95% CI 0.53; 1.28); p = 0.04; n = 2 RCT (n = 308 vs. n = 306 men); moderate certainty of evidence<br><br><u>OS (overall survival)</u><br>at 5 years<br>91.3% vs. 88.7%<br>at 10 years<br>80% vs. 75%<br><br>HR 0.78 (95% CI 0.49; 1.25); n = 1 RCT (LDR-BT)<br><br>at 6 years<br>86% vs. 88%<br>at 12 years<br>64% vs. 61%<br><br>HR 0.95 (95% CI 0.62; 1.46); n = 1 RCT (HDR-BT) | | |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | overall<br>HR 0.87 (95% CI 0.63; 1.19); p = 0.04; n = 2 RCT (n = 308 vs. n = 306 men); moderate certainty of evidence<br><br><u>CSS (cancer specific survival)</u><br>at 5 years<br>96.8% vs. 97.5%<br>at 10 years<br>95% vs. 92%<br><br>HR 0.62 (0.24– 1.60); p = 0.3; n = 1 RCT (LDR-BT); low certainty of evidence<br><br><u>HRQoL(quality of life)</u><br>(reported in total n = 6 studies)<br><br>physical function score (mean change)<br>at 6 years<br>-15.3 vs. -6.9; p = 0.03; n = 1 RCT (LDR-BT); moderate certainty of evidence<br>----------<br>data for retrospective studies (supplement)<br>(n = 64 studies;<br>n = 11 for LDR boost, n = 17 for HDR boost, n = 11 for both, | | |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | n = 24 type of BT n. r.<br>vs. EBRT n = 41;<br>ADT use in n = 45)<br><br>n = 25 studies with 5 years results for bPFS<br>range:<br>EBRT-BT 67% to 98.9%<br>EBRT 44% to 94.8% | | |

**Abbreviation**
ADT = androgen deprivation therapy
bPFS = progression free survival
BT = brachytherapy
CI = confidence interval
CSS = cancer specific survival
EBRT = external beam radiotherapy
EBRT-BT = combination of BT and EBRT
GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations
GU/GI = genitourinary/ gastrointestinal
HR = Hazard Ratio
HRQoL = health related quality of life
MFS = metastasis free surviaval
n. r. = not reported
OS = overall surviaval
PCa = prostate cancer
RP = radical prostatectomy

**AMSTAR-2 rating**
(overall confidence in the results) – citation: *Shea at al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.*
**high:** no or one non-critical weakness (SR provides an accurate and comprehensive summary of available studies)
**moderate:** more than one non-critical weakness (SR has more than one weakness but no critical flaws; provide an accurate summary of available studies)
**low:** one critical flaw with or without non-critical weaknesses (SR has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of available studies)
**critically low:** more than one critical flaw with or without non-critical weaknesses (SR has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of available studies)
(**critical flaw categories** of AMSTAR-2 (short version): 2 (prior established methods; justification of significant protocol deviations); 4 (comprehensive literature search); 7 (list of excluded studies with justification); 9 (satisfactory technique for assessing risk of bias); 11 (appropriate methods for meta-analysis); 13 (accounting for risk of bias when discussing and interpreting results); 15 (adequate investigation of publication bias and discussing the impact))

**Zusatzinformation (allgemein)**

Im Rahmen der Auswahl der publizierten Arbeiten wurden interessante Zusatzinformationen ermittelt, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen (bspw. anderes Studiendesign), die aber ggf. interessante ergänzende Informationen für die Diskussion oder zukünftige Betrachtung enthalten.
Diese Arbeiten wurden ausgeschlossen, werden hier aber als Quellenangabe zur Kenntnis aufgeführt:

- z. B. Überblicksartikel (2, 3);

- zur Lebensqualität (Vergleich EBRT-BT vs. EBRT; Betrachtung einer Kohorte aus einer RCT; keine Randomisierung dieser Therapieoptionen (Randomisierung der ADT); Langzeitergebnisse) (4); Lebensqualität (perkutane Strahlentherapie oder Kombination mit der HDR-Brachytherapie (hohes Risiko; vergleichende Kohortenstudie) (5);
- Strahlentherapie mit/ohne Brachytherapie (Registerstudie – unerwünschte Ereignisse (UAE) (6); Strahlentherapie mit/ohne Brachytherapie (boost; „high risk" – Register, internationale Langzeitbetrachtung) (7);
- perkutane Strahlentherapie mit/ohne Brachytherapie (5-Jahres-Ergebnisse, vergleichende prospektive Studie) (8); perkutane Strahlentherapie mit/ohne HDR-Brachytherapie (Kohortenstudie; Fragebögen) (9);
- kurz- oder langzeitige Zusatztherapie zur Androgen-Deprivations-Therapie (ADT) bei Brachytherapie und Strahlentherapie (10);
- Risiko eines Blasenkarzinoms nach Behandlung eines Prostatakarzinoms (altersabhängige Analyse der Therapieoptionen (Strahlentherapie, operativer Eingriff) (11);
- Ländervergleiche von Betroffenen mit lokal begrenztem PCa (Charakteristika vor der Behandlung - Registerstudie) (12).

**Literatur**

1. Slevin F, Zattoni F, Checcucci E, Cumberbatch MGK, Nacchia A, Cornford P, et al. A Systematic Review of the Efficacy and Toxicity of Brachytherapy Boost Combined with External Beam Radiotherapy for Nonmetastatic Prostate Cancer. Eur Urol Oncol. 2023;26:26.
2. Peyraga G, Lizee T, Khalifa J, Blais E, Mauriange-Turpin G, Supiot S, et al. Brachytherapy boost (BT-boost) or stereotactic body radiation therapy boost (SBRT-boost) for high-risk prostate cancer (HR-PCa). Cancer Radiother. 2021;25(4):400-9.
3. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. Eur Urol. 2020;77(5):614-27.
4. Ong WL, Nikitas J, Joseph D, Steigler A, Millar J, Valle L, et al. Long-Term Quality-of-Life Outcomes After Prostate Radiation Therapy With or Without High-Dose-Rate Brachytherapy Boost: Post Hoc Analysis of TROG 03.04 RADAR. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024;119(3):813-25.
5. Martinez E, Garin O, Pardo Y, Fernandez P, Guix B, Gutierrez C, et al. Five-year quality of life in patients with high-risk localized prostate cancer treated with external beam radiotherapy alone versus external beam radiotherapy with high-dose-rate brachytherapy boost: a prospective multicenter study. J. 2021;13(1):1-11.
6. Wedde TB, Smaastuen MC, Vatne K, Schulz-Jaavall MB, Fossa SD, Lilleby WL. External beam radiotherapy of prostate cancer with or without high dose-rate brachytherapy: the Norwegian experience with long-term urinary and bowel adverse effects. Scand J Urol. 2023;58:68-75.
7. Patel SA, Ma TM, Wong JK, Stish BJ, Dess RT, Pilar A, et al. External Beam Radiation Therapy With or Without Brachytherapy Boost in Men With Very-High-Risk Prostate Cancer: A Large Multicenter International Consortium Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023;115(3):645-53.
8. Pasalic D, Barocas DA, Huang LC, Zhao Z, Koyama T, Tang C, et al. Five-year outcomes from a prospective comparative effectiveness study evaluating external-beam radiotherapy with or without low-dose-rate brachytherapy boost for localized prostate cancer. Cancer. 2021;127(11):1912-25.
9. Parry MG, Nossiter J, Cowling TE, Sujenthiran A, Berry B, Cathcart P, et al. Patient-reported functional outcomes following external beam radiation therapy for prostate cancer with and without a high-dose rate brachytherapy boost: A national population-based study. Radiother Oncol. 2021;155:48-55.
10. Yorozu A, Namiki M, Saito S, Egawa S, Yaegashi H, Konaka H, et al. Trimodality Therapy With Iodine-125 Brachytherapy, External Beam Radiation Therapy, and Short- or Long-Term Androgen Deprivation Therapy for High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of a Multicenter, Randomized Phase 3 Trial (TRIP/TRIGU0907). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024;118(2):390-401.
11. Monda S, Pratsinis M, Lui H, Noel O, Chandrasekar T, Evans CP, et al. Secondary Bladder Cancer After Prostate Cancer Treatment: An Age-matched Comparison Between Radiation and Surgery. Eur Urol Focus. 2023;16:16.
12. Garin O, Kowalski C, Zamora V, Roth R, Ferrer M, Breidenbach C, et al. Patient-reported outcomes before treatment for localized prostate cancer: are there differences among countries? Data from the True North Global Registry. BMC Urol. 2023;23(1):178.

## *22. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, **Prostatektomie**, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, **Brachytherapie**, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie

Das Screening ergab für diese Schlüsselfrage zwei systematische Übersichtsarbeiten (veröffentlicht 2020 und 2023), von denen Zhang 2020 eine Metaanalyse durchgeführt hat. In dieser Evidenztabelle werden ausschließlich patientenrelevante Endpunkte berichtet, indem die Ergebnisse zu den Auswirkungen des Body-Mass-Index der Patienten auf die Lebensqualität, die Harninkontinenzrate und die erektile Dysfunktion dargestellt werden.
In einer Übersichtsarbeit (Depotte 2023) mit pro- und retrospektiven Kohortenstudien gab es keine direkten Vergleichsgruppen, es wurden aber Ergebnisse zur radikalen Prostatektomie und zur Brachytherapie dargestellt. In der anderen Übersichtsarbeit (Zhang 2020) wurde die radikale Prostatektomie mit der Brachytherapie verglichen. In dieser Publikation wurden neben pro- und retrospektiven Kohortenstudien auch zwei randomisierte kontrollierte Studien inkludiert. Die Ergebnisse dieser beiden randomisierten Studien (Giberty 2009 und 2017) wurden nicht separat gepoolt, sodass es durch die Vielzahl der inkludierten Kohortenstudien zu Verzerrungen kommen kann und somit davon abgesehen wurde die gepoolten onkologischen Outcomes zu berichten. Beide randomisierten Studien wurden bereits in der vorherigen Leitlinie Prostatakarzinom (Version 6.0) in einer systematischen Recherche identifiziert, bewertet und in der Leitlinie inkludiert.

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Depotte 2023**<br><br>PMID: 36721272 | Systematic review<br><br><u>n=20 studies</u> published between 2000 & 2019<br><br><u>Study design</u><br>• n=10 retrospective<br>• n=10 prospective longitudinal observational studies<br><br><u>Study locations:</u> America, England, Poland, | To evaluate the impact of overweight and obesity on the quality of life (QOL) of patients with prostate cancer receiving an anticancer treatment. | • PCa patients with a body mass index (BMI) of over 25 kg/m²<br><br>• 12.529 patients, including 5.549 overweight or obese patients<br><br><u>Sample size</u><br>32-1.884 patients<br><br><u>Median age:</u><br>from 59 to 69 yrs<br><br><u>Follow-up</u><br>between 2 & 56 months | • radical prostatectomy<br>• radiotherapy<br>• brachytherapy<br><br>→ **there were no comparison groups** | | **<u>Impact of patient BMI on QOL</u>**<br><br>**<u>Radical prostatectomy</u>** <u>(n=13 studies)</u><br>• n=5 studies showed that obesity increased the risk of post-prostatectomy urinary disorders, while n=5 studies others did not find any association<br>• negative relationship between sexual disorders and obesity (n=3 studies)<br>• impact of high BMI on post-prostatectomy vitality (n=2 studies) | • results were discordant in patients receiving prostatectomy or brachytherapy<br><br>• based on the published data, the level of evidence for an association between QOL and overweight or obesity in patients treated for PCa is not high | **<u>Quality assessment:</u>** was performed, but no summary of the risk of bias assessment is available<br>**<u>Heterogeneity:</u>**<br>• heterogeneity of the patients' characteristics, the timing of assessment (3 to 60 months) and of the QOL scores used and the variable definitions of overweight and obesity<br><br>**<u>Limitations:</u>**<br>• none of the studies focused on new systemic therapeutic |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Italy, Denmark, Belgium, Taiwan<br><br>Seach date<br>Search in the databases without time filter<br><br>**2+** | | | | | **Brachytherapy** (n=4 studies)<br>negative relationship between obesity and QOL on bowel, urinary, and sexual function (n=2) | | strategies for PCa, (i.e. second generation hormone therapy, metabolic radiotherapy)<br>• due to the heterogeneity it was not possible to perform a quantitative analysis<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study selection in duplicate<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>none |
| **Zhang 2020**<br><br>PMID: 32420139 | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=25 studies published between 1999 & 2019<br><br>Study design<br>n=2 RCTs<br>n=2 prospective<br>n=21 retrospective<br><br>Study locations<br>USA, China, Spain, Italy, Canada, France, Germany, Netherlands | This study presents the first highly comprehensive and up-to-date comparative analysis of the overall outcomes (oncologic results and patient-reported outcomes) of Radical prostatectomy versus Brachytherapy. | clinically localized PCa<br><br>n=61.752 patients<br><br>Sample size<br>93-41.395 patients<br><br>Age:<br>between 53 & 79 yrs<br><br>Follow-up<br>between 1.5 & 13 yrs | Radical prostatectomy (RP)<br><br>n=16.750 patients | Brachytherapy (BT)<br><br>n=16.750 patients | **Urinary incontinence rate**<br>• n=6 studies with 1.468 patients<br>• RP: 21.8%<br>• BT: 9.7%<br>• **RP vs. BT:** OR 4.62 (95% CI: 2.33, 9.16) P<0.0001, I²=48%<br><br>**Erectile dysfunction rate**<br>• 6 studies with 1.001 patients<br>• RP 54.5%<br>• BT 31.5%<br>• **RP vs. BT:** OR 2.06 (95% CI: 1.15, 3.70) P=0.02, I²=74%<br><br>**Patient-reported outcomes** | • BT is associated with a lower incidence of erectile dysfunction and urinary incontinence<br><br>• this study tentatively confirms that BT is an alternative to RP for patients seeking a curative treatment with minimal risks of urinary incontinence and sexual dysfunction | **Quality assessment:**<br>• the overall quality of all the studies was medium<br><br>**Limitations:**<br>• included studies are from 1999 to 2019, within these 2 decades, significant advances in both techniques and instrumentation have been achieved<br>• irritation of the intestinal tract, another crucial complication of BT, was not involved in this article, but this factor can greatly influence the quality of life of patients |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Seach date<br>not reported<br><br>2+ | | | | | **of urinary incontinence using EPIC scores**<br>• 6 studies with 2.378 patients<br>• **RP vs. BT:** SMD −11.52 (95% CI: −18.32, −4.72) P=0.0009, I²=87%<br><br>**Patient-reported outcomes of sexual function using EPIC scores**<br>• 6 studies with 2.375 patients<br>• **RP vs. BT:** SMD −5.62 (95% CI: −13.81, 2.57) P=0.18, I²=89% | | **AMSTAR-2:**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (e.g. trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br>• no separate summary estimates given for RCTs & non-RCTs separately<br>• no interpretation /discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>none |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| BMI | body mass index |
| BT | brachytherapy |
| EPIC | Expanded Prostate Cancer Index Composite |
| OR | odds ratio |
| PCa | prostate cancer |
| QOL | quality of life |
| RCT | randomised controlled trial |
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| SMD | standard mean difference |
| yrs | years |

## *23. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** **Strahlentherapie**, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, **Brachytherapie**, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie

Die übergreifende Literatursuche ergab für diese Schlüsselfrage vier systematische Übersichtsarbeiten (veröffentlicht zwischen 2018 und 2023), davon zwei Publikationen mit Metaanalysen (Awad 2018, Li 2023). Von den vier Übersichtsarbeiten enthielten zwei Publikationen (Moris 2020, Awad 2018) sowohl randomisierte kontrollierte Studien als auch prospektive und retrospektive Kohortenstudien. Die anderen beiden Übersichtsarbeiten enthielten ausschließlich prospektive und retrospektive Kohortenstudien (Li 2023, Depotte 2023). Es wurden Vergleiche zwischen externer Strahlentherapie und Brachytherapie sowie Kombinationsbehandlungen durchgeführt. In einer Übersichtsarbeit (Depotte 2023) gab es keine direkte Vergleichsgruppe, es wurden aber Ergebnisse zur Strahlentherapie und Brachytherapie dargestellt. Aus Moris 2020 wurden neben den patientenrelevanten Endpunkten (urogenitale Toxizität) auch onkologische Endpunkte (Gesamtüberleben, biochemisches rezidivfreies Überleben, PCa-spezifisches Überleben) berichtet, da hierbei eine separate Darstellung der RCT-Ergebnisse erfolgte. In den anderen drei Übersichtsarbeiten wurden nur patientenrelevante Endpunkte extrahiert (Auswirkungen des Body-Mass-Index der Patienten auf die Lebensqualität, gastrointestinale und urogenitale Toxizität, Prävalenz von Harnröhrenstrikturen und klinische Faktoren, die mit der Entwicklung von Strikturen assoziiert sind).

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **onkologische & patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Moris 2020**<br><br>PMID: 32146018 | International Multidisciplinary Systematic Review<br><br><u>n=90 studies</u> published between 2000 & 2019<br><br><u>Study design</u><br>• n=24 RCTs<br>• n=66 non-RCTs (4 prospective & 62 retrospective studies)<br><br><u>Study locations</u><br>not reported | The aim is to compare the available primary local curative treatment options for high-risk localized and locally advanced PCa at diagnosis. | • male patients with histologically proven high-risk localized PCa (defined as ISUP grade 4–5; Gleason score 8–10 or PSA >20 ng/ml or <u>></u> cT2c)<br><br>• locally advanced PCa (defined as any PSA, cT3–4 or cN+, any ISUP grade/ Gleason score)<br><br>• primary treatments | • radical prostatectomy (RP)<br>• external beam radiotherapy (EBRT)<br>• brachytherapy (BT)<br>• multimodality treatment (defined as a combination of primary local treatments systemic treatment) | | *Only the results for brachytherapy are reported below. These results relate only to high-risk PCA.*<br><br>**RT - different intertreatment modalities**<br><br>**EBRT vs. BT (monotherapy or BT boost + EBRT; <u>+</u>ADT)**<br><br>*<u>Oncological outcomes</u>*<br>• improved BFFS for EBRT+ADT with BT boost (83%) compared with EBRT+ADT (73%, p=0.048) at 6.5-yrs | • for high-risk PCa, EBRT+ BT can also be offered despite more grade 3 toxicity. Interestingly, for selected patients, for example, those with higher comorbidity, a shorter duration of ADT might be an option | **<u>Quality assessment:</u>** was performed, but no summary of the risk of bias assessment is available<br><br>**<u>Heterogeneity:</u>**<br>• the overall clinical & methodological differences between the studies contributed to the heterogeneity of the data<br>• variation was apparent in baseline patient characteristics, type, duration, and correct administration of ADT, as well as the variety in RT doses. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Seach date between January 2000 & May 2019<br><br>**2++** | | • 367.347 patients | | follow-up (1 RCT: ASCENDE-RT)<br>*LoE previous PCa LL Version 7 for the ASCENDE-RT RCT was 1-*<br><br>*Functional outcomes*<br>• higher GU toxicity after EBRT + BT boost (2 RCTs & 1 non-RCT)<br>• 5-yrs grade 3 GU toxicity was worse when treated with EBRT+LDR-BT boost + ADT compared with dose-escalated EBRT+ADT (5 yrs: 18.3% vs. 5.2%) (1 RCT: ASCENDE-RT)<br>• more grade 3 strictures (as GU toxicity surrogate) in the combination group (5 yrs: 11.8% vs 0.3%) (1 non-RCT: EBRT + BT-Boost)<br><br>**EBRT- trials of dose, fractionation, and field size**<br><br>*Oncological outcomes*<br>effect of pelvic irradiation in addition to EBRT & BT: whole-pelvis RT associated with significant improvement in BFFS in the EBRT + BT group, but without impact on OS or PCSS (1 RCT) | | **Limitations:**<br>• owing to the anticipated heterogeneity across studies, only a narrative synthesis was planned<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no comprehensive literature search strategy (e.g. keywords & search strategy were not provided; reference lists / bibliographies of included studies were not searched)<br><br>**Conflicts of interest:**<br>was described in detail in the study<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>none |
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | |
| **Depotte 2023** | Systematic review | To evaluate the impact of | • PCa patients with a body mass | • radical prostatectomy<br>• radiotherapy | **Impact of patient BMI on QOL** | • overweight and obesity negatively | **Quality assessment:** |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PMID: 36721272 | n=20 studies published between 2000 & 2019<br><br>Study design<br>• n=10 retrospective<br>• n=10 prospective longitudinal observational studies<br><br>Study locations:<br>America, England, Poland, Italy, Denmark, Belgium, Taiwan<br><br>Seach date<br>Search in the databases without time filter<br><br>**2+** | overweight and obesity on the quality of life (QOL) of patients with prostate cancer receiving an anticancer treatment. | index (BMI) of over 25 kg/m²<br>• 12.529 patients, including 5.549 overweight or obese patients<br><br>Sample size<br>32-1.884 patients<br><br>Median age:<br>from 59 to 69 yrs<br><br>Follow-up<br>between 2 & 56 months | • brachytherapy<br><br>→ **there were no comparison groups** | | **Radiotherapy** (n=6 studies)<br>• obesity & overweight had a negative impact on QOL, n=2 observing an effect on sexual function, n=3 studies on urinary function, and n=3 studies on vitality<br>• these adverse events appeared to occur after a long interval after radiation therapy (12 to 60 months) in n=4 studies of them<br>**Brachytherapy** (n=4 studies)<br>• negative relationship between obesity and QOL on bowel, urinary, and sexual function (n=2) | impacted QOL in patients receiving radiotherapy for PCa, particularly urinary, sexual, and bowel function, 12 months and more after treatment. Results were more discordant in patients receiving brachytherapy<br><br>• based on the published data, the level of evidence for an association between QOL and overweight or obesity in patients treated for PCa is not high | was performed, but no summary of the risk of bias assessment is available<br><br>**Heterogeneity:**<br>• heterogeneity of the patients' characteristics, the timing of assessment (3 to 60 months) and of the QOL scores used and the variable definitions of overweight and obesity<br><br>**Limitations:**<br>• none of the studies focused on new systemic therapeutic strategies for PCa, (i.e. second generation hormone therapy, metabolic radiotherapy)<br>• due to the heterogeneity it was not possible to perform a quantitative analysis<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study selection in duplicate<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>none |
| **Li 2023** | Systematic review with meta-analysis | We assessed the risks of gastrointestinal | • Patients with localized PCa | • Low-dose-rate brachytherapy + external beam | • Low-dose-rate brachytherapy | **LDR-BT + EBRT vs. LDR-BT** | The findings implied that BT with and without EBRT can | **Quality assessment:**<br>• n=15 high-quality |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PMID: 37066936 | n=15 studies published between 2008 & 2020<br><br>Study design<br>• n=4 prospective cohort studies<br>• n=11 retrospective cohort studies<br><br>Study locations<br>Japan, Austria, USA<br><br>Seach date<br>until December 2022<br><br>**2++** | and genitourinary toxicities from brachytherapy, external beam radiotherapy, and combined-treatment use in men with prostate cancer. | (low, intermediate & high risk)<br><br>• no lymph node involvement<br><br>• no distant metastases<br><br>• 12.773 patients<br><br>Sample size:<br>27-1.792 patients<br><br>Follow-up:<br>between 3 months & 10.2 yrs | radiotherapy (LDR-BT + EBRT)<br><br>• Low-dose-rate brachytherapy (LDR-BT)<br><br>• High-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) | (LDR-BT)<br><br>• external beam radiotherapy (EBRT) | • acute GI toxicity (n=6 studies with patients 5.824)<br>RR 2.13 (95% CI: 1.22–3.69; p=0.007), I²=3%<br>• late GI toxicity (n=11 studies with 9.372 patients)<br>RR 3.96 (95% CI: 1.23–12.70; p=0.02), I²=94%<br><br>• acute GU toxicity (n=6 studies with 5.828 patients)<br>RR 0.65 (95% CI: 0.23–1.83; p=0.41), I²=98%<br><br>• late GU toxicity (n=6 studies with 4.136 patients)<br>RR 1.18 (95% CI: 0.85–1.62; p=0.32), I²=49%<br><br>**LDR-BT vs. EBRT**<br>• acute GI toxicity (n=2 studies with 530 patients)<br>RR 0.75 (95% CI: 0.21–2.74; p=0.66), I²=0%<br><br>• late GI toxicity (n=3 studies with 1.638 patients)<br>RR 0.50 (95% CI: 0.10–2.48; p= 0.39), I²=93%<br><br>• acute GU toxicity (n=2 studies with 530 patients)<br>RR 2.32 (95% CI: 1.29–4.15; p=0.005), I²=0%<br><br>• late GU toxicity (n=3 studies with 1.638 patients)<br>RR 2.38 (95% CI: 1.27–4.44; p=0.007), I²=86% | result in both acute and late GI toxic and GU toxic complications in men with localized prostate cancer, with LDR-BT leading to a poorer urinary function than EBRT. | **Heterogeneity:**<br>• there was some heterogeneity with outcomes, but it was accounted for using sensitivity analyses for the LDR-BT + EBRT vs. LDR-BT analyses<br><br>• the number of studies for the LDR-BT vs. EBRT and HDR-BT vs. LDR-BT analyses was insufficient for a heterogeneity analysis<br><br>**Limitations:**<br>• two toxicity scales were used (CTCAE & RTOG), which may have confused the interpretation of our results<br>• there was no uniform definition of time points for acute & late toxicities among the studies<br>• toxicity data for individual therapies were not available in the combination treatment group, so the toxicity of individual therapies could not be determined, and overlapping effect may not be resolved<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no comprehensive literature search strategy (e.g. reference lists / bibliographies of included studies were not searched; |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **HDR-BT vs. LDR-BT**<br>• acute GI toxicity (n=2 studies with 902 patients)<br>RR 4.14 (95% CI: 0.84–20.40; p= 0.08), $I^2$=not applicable<br><br>• acute GU toxicity (n=2 studies with 902 patients)<br>RR 0.30 (95% CI: 0.23–0.40; p<0.001), $I^2$=0% | | trial/study registries were not searched)<br>• no study selection in duplicate<br>• no investigation of publication bias<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>This research was supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (2022J011393). |
| **Awad 2018**<br><br>PMID: 29296018 | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=46 studies published between 2000 & 2016<br><br>Study design<br>n=3 RCTs<br>n=18 retrospective<br>n=25 prospective<br><br>Study locations:<br>US/Canada, Europe, Asia, Australia<br><br>Search date<br>in April 2016<br><br>**2++** | To systematically evaluate the prevalence of urethral stricture and stenosis following prostate cancer radiation therapy (RT) and determine clinical factors associated with stricture development. | • men with PCa<br><br>• primary treatment<br><br>• 16.129 patients<br><br>median age:<br>68 yrs (IQR: 65–70)<br><br>median follow-up:<br>4 yrs<br><br>median percent on ADT 54%<br>• EBRT 59%<br>• BT 32%<br>• EBRT & BT 73% | • brachytherapy (BT) n=5.849 (36,3%)<br><br>• external beam radiation therapy (EBRT) n=5.681 (35.2%)<br><br>• brachytherapy (BT) and external beam radiation therapy (EBRT) n=4.599 (28.5%) | | **prevalence of urethral stricture**<br>• n=630/16.129<br>• post EBRT n=114/5.681<br>• post BT n=196/5.849<br>• post EBRT & BT n=338/4.599<br><br>• at median 4 yrs period prevalence: 2.2% (95% CI: 1.9; 2.6%)<br><br>• post EBRT: 1.5% (95% CI: 0.9; 2%)<br>• post BT: 1.9% (95% CI: 1.3; 2.4%)<br>• post EBRT & BT: 4.9% (95% CI: 3.8; 6%)<br><br>**median time to stricture**<br>• overall 2.2 yrs (IQR 1.8; 2.5, range 1.4–9); n = 20 studies<br><br>• EBRT 3.6 (IQR 2; 3.6)<br>• BT 2.2 (IQR 1.8; 2.4)<br>• EBRT & BT 2.4 (IQR 1.8; 2.8) | • with a short-term follow-up, urethral strictures occur in 2.2% of men with PCa receiving radiotherapy<br><br>• receiving both EBRT and BT increased the risk of stricture formation<br><br>• longer follow-up is needed to determine the long-term natural history of stricture formation after RT | **Quality assessment:**<br>• median quality rating was in the middle range<br><br>**Heterogeneity:**<br>84% between studies<br><br>**Limitations:**<br>• authors noted for the prevalence of urethral stricture that it is a very late toxicity, so studies are liable to a high rate of loss to follow-up<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no data extraction in duplicate<br>• potential impact of risk of bias in individual studies on the results & accounting for account for risk of bias in individual studies when interpreting/ discussing the results were missed |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **meta-regression**<br>• receiving both EBRT & BT vs. EBRT alone increased the estimated difference in proportion of stricture diagnoses by 3% (95% CI 1; 6%), p=0.018<br>• increase in median follow-up time significantly increase the risk of developing urethral strictures (p=0.04)<br><br>**location of urethral strictures** (11 studies)<br>• majority at the bulbar or bulbomembranous urethra (bladder neck; prostatic; membranous; bulbar; penile; meatal; unknown) | | **Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>not reported |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| ADT | androgen deprivation therapy |
| BFFS | biochemical failure-free survival |
| BMI | body mass index |
| BT | brachytherapy |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| EBRT | external beam radiotherapy |
| GI | gastrointestinal |
| GU | genitourinary |
| HDR-BT | High-dose-rate brachytherapy |
| IQR | interquartile range |
| ISUP | International Society of Urologic Pathologists |
| LDR-BT | Low-dose-rate brachytherapy |
| OS | overall survival |
| PCa | prostate cancer |
| PCSS | PCa-specific survival |

| | |
|---|---|
| PSA | prostate-specific antigen |
| QOL | quality of life |
| RCT | randomised controlled trial |
| RoB | risk of bias |
| RR | risk ratio |
| RT | radiation therapy / radiotherapy |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group grading |
| yrs | years |

## 4. Früherkennung, Stadieneinteilung & Staging

### *24. Welches ist die optimale Biopsieform zur Detektion von klinisch relevantem PCa?*

Population: Verdacht auf PCa
Endpunkte: Detektion von PCa (klinisch signifikant ab ISUP 2/nicht-signifikant = ISUP 1), Infektionsrate
Intervention: transperineal, transrektale, zielgerichtete, systematische Biopsie
Vergleich: transperineal, transrektale, zielgerichtete, systematische Biopsie

Insgesamt wurden für die Schlüsselfrage mit mehreren Vergleichsgruppen neun systematische Reviews (inkl. einer Netzwerkmetaanalyse) und vier RCTs extrahiert. Die eingeschlossene Netzwerkmetaanalyse beschäftigte sich mit der Frage, welches die beste Biopsiestrategie ist.
Für den Vergleich transperineal vs. transrektale Biopsie konnten drei systematische Übersichtsarbeiten und zwei aktuelle Trials - PREVENT und ProBC-PC (zwei Publikationen) – aus dem Jahr 2024 eingeschlossen werden.
Für den Vergleich zielgerichtete vs. systematische Biopsien konnten fünf systematische Reviews und ein RCT eingeschlossen werden. Von den systematischen Reviews inkludierte nur Hu, 2020 nur RCTs.

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Network Meta-Anlaysis** | | | | | | | | |
| **Rahman, 2021**<br>PMID: 33850352 | Systematic review and network meta-analysis<br><br>search date: Feburary 2020<br><br>**LoE: 1-** | The choice of optimal biopsy strategy needs to be defined. | n=28 RCTs<br><br>Patient with clinical suspicion of prostate<br>cancer (high PSA or abnormal DRE) | • TRUS-GB<br>• TPUS-GB<br>• CEUS-GB<br>• FUS-GB<br>• MRI-GB<br>• FUS + TRUS-GB | | **Clinically significant prostate cancer detection rate** (n=14 RCTs, 7830 patients)<br><br><u>Rank probability (SUCRA) for significant</u><br><br><u>prostate cancer detection rate</u><br>• MRI + TRUS (FUS) GB 74.63<br>• FUS + TRUS GB 67.03<br>• TPUS GB 51.56<br>• MRI GB 43.63<br>• TRUS GB 33.27<br>• CEUS GB 29.88 | FUS + TRUS-GB,<br>FUS-GB, and MRI-GB are superior to other biopsy strategies<br>in diagnosing PCa with fewer complications. | no study protocol, impact of RoB of the included studies was not considered in the meta-analysis or discussed, no results of publication bias shown<br><br>Data extraction showed a large heterogeneity in the<br>reporting of diagnostic accuracy measures. For such reasons,<br>the average operating points (summary of sensitivity and |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Rank probability for<br>insignificant prostate cancer detection rate<br>• CEUS GB 75.14<br>• TRUS GB 59.08<br>• TPUS GB 59.06<br>• FUS + TRUS GB 57.99<br>• MRI + TRUS (FUS) GB 26.01<br>• MRI GB 22.72<br><br>Complication rate<br>• TPUS-GB 91.98<br>• TRUS-GB 63.06<br>• FUS-GB 42.37<br>• FUS + TRUS-GB 39.4<br>• MRI-GB 13.2 | | specificity) with the corresponding 95% CI were computed<br>using the summary receiver operating characteristic curves<br>using the hierarchical model proposed by Rutter and<br>Gatsonis.<br><br>csPCa was<br>defined as PCa that embodies a minimum Gleason score of 7, whereas insignificant PCa was defined as below or equal<br>to Gleason score of 6.<br><br>Table 2 shows 27 RCTs and 1 cohort study as included studies (in the text: „All included studies were RCTs.“)<br><br>RoB of included studies<br>RoB is presented in Figure 1.<br><br>Conflicts of interest: none |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Funding/Support and role of the sponsor: none |
| **Transperineal MRI-targeted vs. transrectal MRI-targeted biopsy**<br>*Studiensortierung nach letztem Suchdatum* | | | | | | | |
| Systematic reviews | | | | | | | |
| **Uleri, 2024**<br>PMID: 37634971 | Systematic review and meta-analysis<br><br>Australia, Brazil, China, Europe, Lebanon, Netherlands, Switzerland, Turkey, USA<br><br>Search date: February 2023<br><br>**LoE: 2++** | To compare the MRI-targeted transperineal and transrectal approaches for csPCa detection. | n=11 studies (1 RCT, 9 retrospective and 1 prospective studies)<br><br>n=8826 men with<br>suspicious (ie, PI-RADS score ≥3) prostate lesions on MRI | transperineal MRI-targeted biopsy<br>n=3522 | transrectal MRI-targeted biopsy<br>n=5140 patients | **Transrectal vs. transperineal**<br><br>**Rates of detection of csPCa** (n=11 studies)<br>OR 1.11, 95% CI 0.98–1.25; p=0.1, $I^2$=48% | No significant association was found between the prostate biopsy<br>approach and csPCa detection rate when we considered all biopsy indications. | impact of RoB of the included studies was not considered in the meta-analysis<br><br>some studies from Wu 2024 are missing, exclusion reason often „out of scope“<br><br>csPCa defined as International Society of Urological Pathology grade ≥2 or Gleason score ≥3 + 4)<br><br><u>RoB of included studies</u><br>Six studies were assessed to have a moderate RoB and five<br>had a low RoB.<br><br>Conflicts of interest: none<br><br>Funding/Support and role of the sponsor: none |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Wu, 2024**<br>PMID: 37783837 | Systematic review and meta-analysis<br><br>America, Australia, Germany, Italy, Lebanon, Netherlands, Saudi Arabia, Spain, Sweden, Taiwan/China, Turkey<br><br>Search date: January 2023<br><br>**LoE: 2+** | To compare the effectiveness of between transrectal and transperineal MRI-targeted biopsy for detecting both overall PCa and csPCa | n=15 studies (1 RCT, 6 retrospective and 8 prospective studies)<br><br>n=8826 patients with elevated PSA (with or without prior biopsy) underwent mpMRI and subsequently underwent transperineal or transrectal MRI-targeted biopsy<br>or<br>both biopsies types were used in the same patient or separately in different groups with comparable baseline characteristics | transperineal MRI-targeted biopsy | transrectal MRI-targeted biopsy | **Transperineal vs. transrectal**<br><br>**Rates of detection of csPCa**<br><br>one cohort (n=3 studies)<br>RR 1.33 [95% CI 1.09, 1.63], p=0.005, $I^2$=0%<br><br>two cohorts (n=11 studies)<br>RR 1.37 [95% CI 1.16, 1.61], p=0.0002, $I^2$=68%<br><br>Sensitivity analysis (n=5 studies)<br>*studies removed that did not define csPCa as Gleason score ≥3 + 4 or Gleason grade group ≥2*<br>RR 1.27 [95% CI 1.08, 1.49], P = 0.003, $I^2$=61% | Transperineal MRI-targeted biopsy is more effective than transrectal MRI-targeted biopsy at detecting PCa and csPCa. | no information if data extraction was performed in duplicate, impact of RoB of the included studies was not considered in the meta-analysis, no investigation of publication bias,<br>some studies from Uleri 2024 are missing, no exclusion list available<br><br>different csPCa definitions used in the included studies (except in the sensitivity analysis)<br><br>RoB of included studies<br>The overall RoB in cohort studies was determined to be serious in 1 study, moderate in 9 studies, and low in 3 studies. The RoB of the RCT was low.<br><br>The authors declare no competing interests.<br><br>Funding: supported by the National Natural Science Foundation of China |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | and Science & Technology Department of Sichuan Province and Cadre Health Research Project of Sichuan Province |
| **Rai, 2021**<br>PMID: 33026920 | Systematic review and meta-analysis<br><br>search date: 2000-September 2019<br><br>**LoE: 1-** (for the complication results) | To evaluate the detection and complication rates of MRI-guided and transrectal ultrasound fusion transrectal biopsy and MRI-guided and transrectal ultrasound fusion transperineal biopsy. | n=5 studies (1 RCT, 3 retrospective and 1 prospective studies) | MRI-guided and transrectal ultrasound fusion transperineal biopsy | MRI-guided and transrectal ultrasound fusion transrectal biopsy | *All studies are also included in the more recent meta-analysis by Wu 2024, so only results on complications are presented.*<br><br>**Complications** (n=1 RCT)<br><u>Clavien 3-5</u><br>both groups: 0%<br><br><u>Clavien 1-2</u><br>transperineal: 70.9%<br>transrectal: 84.7%<br><br><u>Urinary tract infections</u><br>transperineal: 1.3%<br>transrectal: 6.4%<br>OR 3.69 [95% CI 0.46–168.4, p = 0.28<br><br><u>Urinary retention</u><br>transperineal: 3.8%<br>transrectal: 5.1%<br>p=0.15 | MRI-guided and transrectal ultrasound fusion transperineal biopsy achieves better detection for csPCa, anterior tumors, and lower infective complications. | Included population not described, no study protocol, unclear if study and data collection was performed in duplicate, no statement to publication bias<br><br>Table 1 listed 6 studies, but two prospective studies were from the same research group.<br><br>different csPCa definitions used in the included studies<br><br><u>RoB of included studies</u><br>On GRADE evaluation, all outcomes were rated as “very low” certainty of evidence (consistently downgraded for study limitations (nonrandomized, imprecision (wide confidence intervals), and inconsistency). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | After correction of the number of cores, the transperineal route had fewer complications (OR 2.56 [95% CI 1.14–5.56, p < 0.05]). | | RCT was judged to:<br>-high risk for performance bias<br>- unclear risk for detection bias<br>- low risk for the other bias<br><br>Conflicts of interest: none<br><br>Funding/Support and role of the sponsor: none |
| RCTs | | | | | | | | |
| **Mian, 2024**<br>PMID: 38700844 (csPCa)<br><br>PMID: 37976319 (complications) | multilocation, single-center RCT<br>(ProBE-PC)<br><br>USA<br><br><u>Data collection</u> September 5, 2019<br>• to October 27, 2023 (csPCa)<br>• to September 9, 2022 (complications) | We conducted a randomized clinical trial to determine whether transperineal biopsy improves the detection of clinically significant prostate cancer. | n=840 men undergoing prostate biopsy for clinical suspicion of<br>PCa<br><br><u>Median age</u><br>transperineal: 65 y<br>transrectal: 66 y<br><br><u>Median PSA level</u><br>transperineal: 6.9 ng/ml<br>transrectal: 7.1 ng/ml | transperineal prostate biopsy<br>n=384 | transrectal prostate biopsy<br>n=398 | **clinically significant prostate cancer**<br>transperineal: 43.2%<br>transrectal: 47.1%<br>OR: 1.17; 95% CI, 0.88-1.55<br><br><u>Subgroup: biopsy naive men</u> (n=782)<br>transperineal: 62%<br>transrectal: 59%<br>OR: 1.17; 95% CI, 0.88-1.55 | There was no significant difference noted in the detection of clinically<br>significant prostate cancer following transrectal or transperineal prostate<br>biopsy. Urologists may utilize either biopsy procedure that best suits their patients'<br>needs and practice setting. | no blinding of the patients<br><br>clinically significant was defined as Grade<br>Group ≥ 2)<br><br>Conflicts of interest: none<br><br>Funding/Support and role of the sponsor: This study was supported<br>by Capital Region Medical Research Institute. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **LoE: 1++** | The primary outcome was a 30-day composite infectious complication rate,<br>comprising of 1 or more components including fever, genitourinary infection,<br>antibiotic prescriptions, office or emergency visits, hospitalization, or sepsis. Secondary<br>outcomes included 30-day composite noninfectious complications (urinary<br>or hemorrhagic). | n= 763<br>undergoing initial or repeat prostate biopsy for clinical suspicion<br>of PCa<br><br><u>Median age</u><br>transperineal: 65 y<br>transrectal: 66 y<br><br><u>Median PSA level</u><br>transperineal: 6.9 ng/ml<br>transrectal: 7.0 ng/ml | transperineal prostate biopsy<br>n=367 | transrectal prostate biopsy<br>n=351 | **Composite infectious complications**<br>transperineal: 10 (2.7%)<br>transrectal: 9 (2.6%)<br>OR: 1.06; 95% CI, 0.43-2.65<br><br>**Fever** (Clavien-Dindo grade I)<br>transperineal: 6 (1.6%)<br>transrectal: 6 (1.7%)<br>OR: 0.96; 95% CI, 0.31-2.99<br><br>**Urinary Tract Infection** (Clavien-Dindo grade II)<br>transperineal: 2 (0.5%)<br>transrectal: 1 (0.3%)<br>OR: 1.92; 95% CI, 0.17-21.23<br><br>**Composite noninfectious complications**<br>transperineal: 8 (2.2%)<br>transrectal: 6 (1.7%)<br>OR: 1.28; 95% CI, 0.44-3.73 | Among men undergoing transperineal or transrectal prostate biopsy,<br>we could not demonstrate any difference in the infectious or noninfectious<br>complications. Both biopsy approaches remain clinically viable and safe. | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **Urinary Retention** (Clavien-Dindo grade II)<br>transperineal: 1 (0.3%)<br>transrectal: 1 (0.3%)<br>OR: 0.96; 95% CI, 0.15-15.43<br>No participants required hospitalization or<br>other interventions. | | |
| **Ploussard 2024**<br>PMID: 38403523 | multicenter, randomized, noninferiority trial<br>(PERFECT trial)<br>Study location: five French sites<br>Data collection 01/2022-03/2023<br>**LoE: 1-** | To compare the significant PCa detection rate between MRI-targeted transrectal and transperineal approaches in biopsy-naive patients | n=270 patients with a clinical suspicion of PCa<br>Inclusion criteria:<br>• MRI-positive biopsy-naive men<br>• -an access that does allow placement of the transrectal ultrasound transducer<br>Age Total: 66.9 yr ± 8.1<br>Median age<br>transperineal: 66.0 y (61.0–73.0 y) | MRI-targeted transperineal biopsy<br>n=122 | MRI-targeted transrectal biopsy<br>n=128 | **clinically significant cancer detection (ISUP ≥ 2)**<br>transperineal: 47.2%<br>transrectal: 54.2%<br>(p = 0.6235)<br>**Adverse events**<br>grade 2:<br>not different between transperineal (35.7%) and transrectal (40.5%, p = 0.4256)<br>grade 3:<br>one transrectal patient (0.8%) experienced grade 3 sepsis | • comparable overall detection rate for any-grade PCa<br>• noninferiority of transperineal over transrectal was not demonstrated | no blinding for the patient and the investigator, no information on whether outcome assessment was blinded<br>The result is based on a modified intent to treat analysis.<br>clinically significant was defined as Grade<br>Group ≥ 2)<br>Conflicts of interest: none<br>Funding/Support and role of the sponsor: This work was |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | transrectal: 68.0 y (61.0–73.0 y)<br><br><u>Median PSA level</u><br>transperineal: 7.0 ng/ml (5.0–9.2 ng/ml)<br>transrectal: 6.9 ng/ml (4.9–9.7 ng/ml) | | | | | supported by Ramsay Santé Recherche |
| **Targeted vs. systematic biopsy**<br>*Studiensortierung nach letztem Suchdatum* | | | | | | | | |
| Systematic Reviews | | | | | | | | |
| **Zhang, 2022**<br>PMID: 36595877 | Systematic review and meta-analysis<br><br>Austria, China, Germany, Italy, Korea USA<br><br>search date: 2020-March, 2022<br><br>**LoE: 2-** | to determine whether contrast-enhanced ultrasound-guided biopsy<br>is superior to conventional systematic biopsy and evaluate the<br>performance of CEUS in the diagnosis of PCa. | n=15 studies (1 RCT, 3 retrospective and 11 prospective studies)<br><br>patients with suspected PCa who underwent prostate biopsy for the first<br>time, and the final diagnosis of PCa was defined by pathological<br>testing | contrast-enhanced ultrasound-guided biopsy | Conventional transrectal ultrasonography-guided systematic biopsy | **Guided vs. systematic biopsy**<br><br>**Detection rate of clinical significant PCa** (n=5 studies)<br>OR: 2.33, 95% CI 1.33–4.09, p=0.006 $I^2$=81% | Contrast-enhanced ultrasound-guided biopsy showed the advantage of a higher detection rate of clinically significant PCa, which might provide more<br>specific indications for subsequent treatment. | no study protocol, no information if data extraction and study selection was performed in duplicate, RoB of the included studies was not considered in the meta-analysis<br><br>noticeable heterogeneity:<br>„To investigate the possible source of heterogeneity,<br>we performed subgroup analyses according to time (before 2010 vs after 2010), institute (China vs other countries) and |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | study design (retrospective vs prospective). It seemed that the results were influenced by all 3 parameters, indicating that the advantage of contrast-enhanced ultrasound-guided biopsy was not feasible.“<br><br>clinically significant PCa, defined as Gleason score of >6.<br><br>*CAVE: Numbers in the text and in figure 7 slightly different.*<br><br><u>RoB of included studies</u><br>No RoB-assessment. Studies were classified on levels of evidence. Studies on levels 1a to 3b were considered<br>feasible.<br><br>Conflicts of interest: none<br>This study is supported by National Nature Science Foundation of China; Project of medical scientific research in |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Hebei Province; S&T Program of Hebei. |
| **Dariane, 2023**<br>PMID: 35835886 | Systematic review and meta-analysis<br><br>search date: 14th December 2021<br><br>**LoE: 2+** | assess the detection rates of csPCa and non-csPCa by Micro-ultrasound - guided biopsies compared to systematic biopsies | n=15 studies (5 retrospective, 10 prospective)<br><br>n=2967 men of any age with clinical suspicion of PCa (PSA value and/or suspicious digital rectal examination)<br><br>Median age varied from 59 to 70 y<br><br>Median PSA level varied from 5.32 to 9.2 ng/mL | Micro-ultrasound-guided biopsies | systematic biopsies under 2D TRUS or other modalities of imaging (mpMRI, PET-CT) | **Micro-ultrasound vs. systematic biopsy**<br><br>**Detection ratio of clinically significant PCa** (n=5 studies)<br>DR: 1.18, 95% CI 0.84–1.68, $I^2$=69.9%<br><br>**Detection ratio of non-clinically significant PCa** (n=4 studies)<br>DR: 0.55, 95% CI 0.41–0.73, $I^2$=0% | Micro-ultrasound-guided biopsies compared favorably with systematic biopsy for the detection of csPCa and detected fewer non-csPCa than systematic biopsy. | no information if data extraction and study selection was performed in duplicate, RoB of the included studies was not considered in the meta-analysis<br><br>csPCa defined as a Gleason Grade Group (GGG) ≥ 2)<br><br><u>RoB of included studies</u><br>The overall methodological quality was evaluated as moderate.<br><br>Conflicts of interest: none<br><br>Funding/Support and role of the sponsor: none |
| **Xie, 2022**<br>PMID: 35677152 | Systematic review and meta-analysis<br>search date: January 2021<br><br>**LoE: 2+** | To compare the detection rates of prostate cancer by MRI-TB or MRI-TB plus systematic biopsy versus systematic biopsy, mainly for diagnosis of high-risk PCa. | n=26 studies (1 RCT, 25 paired-design studies)<br><br>n=5831 patients with suspected PCa showed increased serum PSA (prostate-specific antigen) contents, | MRI-TB or MRI-TB plus systematic biopsy | systematic biopsy | **MRI-TB vs. systematic biopsy**<br><br>**clinically significant prostate cancer** (n=24 studies)<br>RR=1.27, 95% CI =1.15-1.4, p<0.001, $I^2$ = 61.6% | Compared with systematic protocols, MRI-TB detects more clinically<br>significant and high-risk PCa cases, and fewer clinically insignificant PCa cases. MRI-TB | RoB of the included studies was not considered in the meta-analysis, due to strong heterogeneity, sensitivity analyses were performed, but no clear reason could be identified |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | uncertain results from digital rectal assessment, and were biopsy naïve or reported<br>previous negative biopsy | | | **clinically insignificant prostate cancer** (n=22 studies)<br>RR=0.99, 95% CI =0.91-1.07, p=0.72, I² = 7.9%<br>**MRI-TB+systematic biopsy vs. transrectal ultrasound-guided biopsy**<br>**clinically significant prostate cancer** (n=18 studies)<br>RR=1.44, 95% CI =1.3-1.59, p<0.001, I²= 60.8%<br>**clinically insignificant prostate cancer** (n=22 studies)<br>RR=0.99, 95% CI =0.91-1.07, p=0.72, I² = 7.9% | combined with SB enhances PCa detection in contrast with either alone but did not reduce the diagnosis rate of clinically insignificant PCa. | different csPCa definitions used in the included studies<br><u>RoB of included studies</u><br>no summary, see table 2 and 3<br>Conflicts of interest: none<br>This study was supported by grants from Shenzhen Science and Technology Innovation Committee,<br>Shenzhen Key Medical Discipline Construction Fund and Sanming Project of Medicine in<br>Shenzhen. |
| **Lan, 2022**<br>PMID: 36062985 | Systematic review and meta-analysis<br>America, China, Croatia, Denmark, Germany, | The present study<br>aimed to compare the cancer detection sensitivity between magnetic resonance imaging guided- | n=18 studies<br>n=2956 patients suspicious for PCa [abnormal<br>digital examination or elevated | MRI guided-biopsy<br>- MRI-TRUS fusion<br>target biopsy (n=13 studies)<br>- in-bore MRI targeted | transrectal ultrasound-guided biopsy | **MRI-guided vs. transrectal ultrasound-guided biopsy**<br>**Pooled detection rate difference for csPCa** (n=14 studies) | For patients with one or more<br>negative transrectal ultrasound-guided biopsy but were clinically suspected | no study protocol, RoB of the included studies was not considered in the meta-analysis,<br>heterogenetiy was analyzed, it was found that the sensitivity of PCa detection for studies |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Italy, Japan, Netherlands<br>search date: 5 December 2020<br>**LoE: 2+** | biopsy and transrectal ultrasound-guided biopsy. | PSA] with at least one previous negative<br>biopsy<br>Age varied from 62 to 71 y<br>PSA level varied from 7.5 to 12.8 ng/mL | biopsy (n=1 study)<br>- cognitive registration TRUS targeted<br>biopsy (n=3 studies)<br>- combination of all three (n=1 study) | | 0.043 (95% CI: 0.03–0.06, $I^2$=61.9%, p=0.001 | of having PCa, MRI guided-biopsy showed similar sensitivity<br>for PCa detection but a higher sensitivity for<br>csPCa detection compared with transrectal ultrasound-guided biopsy. | using three Tesla MRI field was significantly lower than<br>that of other studies<br>different csPCa definitions used in the included studies<br><u>RoB of included studies</u><br>Overall, 50% (9 of 18 studies) had a low risk of bias in patient selection, 17% (3 of 18 studies) had a high risk of bias in patient<br>selection and the remaining 33% (6 of 18 studies) had an unclear risk of bias. Regarding the application concerns, 17% (3 of 18 studies) had an unclear concern for patient selection.<br>Conflicts of interest: none<br>Funding/Support and role of the sponsor: none |
| **Hu, 2020**<br>PMID: 31897680 | Systematic review and meta-analysis | In the<br>present study, we compared the MRI-targeted | n=8 RCTs | MRI-targeted biopsy<br>n=1296 | transrectal ultrasound-guided biopsy<br>n=1297 | **MRI-targeted biopsy**<br>**vs. TRUS-guided biopsy** | We found that MRI-targeted biopsy<br>potentially | no study protocol, RoB of the included studies were not discussed, no results |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | search date: March 2019<br><br>**LoE: 1+** | biopsy with transrectal ultrasound-guided biopsy | n=2593 men with clinical suspicion of PCa<br><br>Age varied from 61 to 66 y | | | **Detection rate for csPCa** (n=5 RCTs, 1200 men)<br>RR = 1.35; 95%<br>CI 0.98–1.86; P = 0.065; I2 = 70.6%<br><br>**Detection rate for insignificant csPCa** (n=5 RCTs, 1200 men)<br>RR = 0.76; 95% CI 0.40–1.46; P = 0.416; I2 = 68.8% | benefits the detection of overall and clinically significant<br>PCa compared with TRUS-guided biopsy in patients with a suspicion<br>of PCa. | of publication bias shown<br><br><u>Explanation for the high heterogenetiy</u><br>- the proportion of positive DRE might affect our results, which also partially explain the heterogeneity<br>- different csPCa definitions used in the included studies<br><br><u>RoB of included studies</u><br>All studies low for selection, attrition bias and reporting bias and unclear for other bias.<br>Detection bias: High risk for (n=1) and unclear risk (n=3)<br>Performence bias: unclear risk (n=5)<br><br>Conflicts of interest: none<br><br>Funding/Support and role of the sponsor: none |
| RCTs | | | | | | | | |
| **Wang, 2023** | RCT | The objective of this prospective | n=400 patients | • mpMRI-guided 12- | • TRUS-guided 12-core standard | **csPCa detection rate** | AIUSP detected the highest rate of | no patient blinding described, slightly |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PMID: 35852595 | China<br><br>Data collection: January 2015-December 2017<br><br>**LoE: 1+** | multi-center head-to-head clinical RCT is to compare PCa detection rate in the TRUS-guided 12-core standard systematic biopsy group and cognitive fused<br><br>mpMRI-guided 12-core biopsy group against AIUSP group. | Inclusion criteria:<br>• age < 75 yr<br>• verified PSA within the range of 4–20 ng/ml, and/or abnormal DRE<br>• no previous prostate<br>• biopsy or MRI<br>• no previous family history of PCa<br><br><u>Age</u><br>• mpMRI: 64.9 ±6.6y<br>• TRUS: 64.2±6.6y<br>• AIUSP: 63.4±7y<br><br><u>PSA</u><br>• mpMRI: 9.5±4.3 ±6.6 ng/ml<br>• TRUS: 9.6±4.2 ng/ml<br>• AIUSP: 9.6±4.1 ng/ml | core biopsy (n=134) | systematic biopsy (n=133)<br>• AIUSP (n=133) | • AIUSP: 43/133, 32.3%<br>• mpMRI: 31/134, 23.1%, p = 0.204<br>• TRUS: 35/133, 26.3%, p = 0.692<br><br>**csPCa insignificant detection rate**<br>• AIUSP: 23/133, 17.3%<br>• mpMRI: 17/134, 12.7%, p = 0.618<br>• TRUS: 11/133, 8.3%, p = 0.084 | overall and significant PCa compared to TRUS- TRUS-guided 12-core standard systematic biopsy and mpMRI-guided 12-core biopsy, and could<br><br>be used as an alternative to systematic biopsy in the future. | different inclusion criteria (e. g age) in the retrospective trial registration<br><br>clinically significant not defined<br><br>Conflicts of interest: none<br><br>Funding/Support and role of the sponsor: no information |

**Abbreviation**

| | |
|---|---|
| AIUSP | Artificial intelligence ultrasound of prostate |
| CEUS | Contrast-Enhanced Ultrasound |
| CI | Confidence Interval |
| cs | clinically significant |
| DR | Detection Ratio |
| DRE | Digital Rectal Examination |
| FUS | Fusion |
| GB | Guided Biopsy |

| | |
|---|---|
| LoE | Level of Evidence |
| mpMRI | multiparametic Magnetic Resonance Imaging |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| MRI-GB | MRI Guided Biopsy |
| MRI-TB | MRI/TRUS fusion guided-targeted biopsy |
| OR | Odds Ratio |
| PCa | Prostate Cancer |
| PET-CT | Positron Emission Tomography-Computed Tomography |
| PIRADS | Prostate Imaging Reporting and Data System |
| PSA | Prostate-Specific Antigen |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RoB | Risk of Bias |
| RR | Risk Ratio |
| TPUS | Transperineal Ultrasound |
| TRUS | Transrectal Ultrasound |
| TRUS-GB | Transrectal Ultrasound Guided Biopsy |
| Y | years |

## *25. Welchen Stellenwert hat das MRT im Screening?*

*Einschluss: SRs (nur mit RCTs), RCTs, ab 2020*
Population: Gesunde (differenziert nach Risikofaktoren/Alter/Kontrastmittel)
Endpunkte: CSS; Therapiebeginn: metastasierte Erkrankung; QoL; Detektion von PCa (klinisch signifikant ab ISUP 2/nicht-signifikant = ISUP 1)
Intervention: MRT
Vergleich: kein MRT

Zur Fragestellung des Stellenwerts der MRT im Screening wurde eine systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen, welche MRT-basierte Screeningstrategien mit der PSA-Testung verglich (1).

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fazekas et al. 2024**<br><br>PMID: 38576242<br><br>**(1)** | systematic review and meta-analyses<br><br>LoE (2++)<br><br>n = 12 studies (n = 80,114 men)<br><br>n = 5 randomized clinical trials, n = 7 prospective cohorts (n = 3 were pilot studies)<br><br>n = 8 studies (quantitative analyses)<br><br>randomized controlled trials and prospective cohorts | to evaluate the existing evidence regarding screening pathways incorporating MRI with targeted biopsy and assess the diagnostic value compared with prostate-specific antigen (PSA)–based screening with systematic biopsy strategies<br><br>**Question**<br><br>Do prostate cancer screening pathways that incorporate magnetic resonance imaging (MRI) and targeted biopsies outperform strategies that rely solely on prostate-specific antigen | men in the general population or those with elevated genetic risk for PCa<br><br>median age 45 to 73 years<br><br>method of biopsy<br><br>fusion, cognitive | MRI-based screening strategies | PSA alone | <u>quantitative analyses</u><br><br>n = 8 studies<br><br>MRI as a sequential screening tool (PSA-pres-creened population)<br><br>n = 6 studies (n = 57,081 men)<br><br>MRI as a first-line screening tool<br><br>n = 3 studies (n = 983 men)<br><br>supplement: eFigure 6 (subgroup MRI-based strategies (sequential; PIRADS 3-5))<br><br>6D (csPCa): n = 3 RCT (n = 42,977 men)<br><br>6H (cinsPCa): n = 3 RCT (n = 42,977 men) | results suggest that integrating MRI in PCa screening pathways is associated with a reduced number of unnecessary biopsies and overdiagnosis of insignificant PCa while maintaining csPCa detection as compared with PSA-only screening | AMSTAR-2 low<br><br>(e. g. did not account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results)<br><br>in accordance to the PRISMA statement<br><br><u>quality assessment</u><br><br>Cochrane risk of Bias tool (RoB2)<br><br>Risk of Bias in Nonrandomized Studies of Interventions tool (ROBINS-I)<br><br>in most of the studies, the risk of bias was rated as low |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | registered study protocol (PROSPERO)<br><br>(search until May 2023) | testing and systematic biopsy? | | | | <u>detection rate (DR)</u><br><br>MRI vs. PSA<br><br>(MRI as a sequential screening tool (PSA-pres-creened population))<br><br>MRI sequential (PI-RADS 3-5)<br><br>csPCa (ISUP grade ≥2);<br><br>DR 1.1% (95% CI 0.4; 3.1) vs. 1.7% (95% CI 1.0; 2.8)<br><br>OR 1.02 (95% CI 0.75; 1.37)<br><br>subgroup MRI (n = 3 RCT; eFigure 6D); DR (proportion) 0.0007 (95% CI 0.000; 0.114) equivalent to DR (MRI) 0.07% (95% CI 0.0; 11.4) (note: self-calculated)<br><br>cinsPCa (ISUP grade = 1); 0.4% (0.1; 1.4) vs. 1.9% (95% CI 0.7; 4.6)<br><br>OR 0.34 (95% CI 0.23; 0.49) | | missing data were reported for n = 1 RCT<br><br>prospective cohort studies were rated as moderate risk of bias<br><br><u>limitations</u><br><br>cohort studies were analysed with randomized controlled trials<br><br>(supplement presents results for MRI (DR) for n = 3 RCT separately); low precision (wide CI)<br><br>heterogeneity was reported<br><br>most of the studies assessed Scandinavian population (generalizability)<br><br>authors did not account for multiple testing<br><br>CAVE: not only RCTs included in the systematic review |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | subgroup MRI (n = 3 RCT; eFigure 6H); DR (proportion) 0.002 (95% CI 0.000; 0.025) equivalent to DR (MRI) 0.2% (95% CI 0.0; 2.5) (note: self-calculated)<br><br>MRI sequential (PI-RADS 4-5)<br><br>csPCa (ISUP grade ≥2); 1.2% (95% CI 0.4; 3.9) vs. 1.4% (95% CI 0.4; 4.7)<br><br>OR 0.85 (0.49; 1.45)<br><br>cinsPCa (ISUP grade = 1); 0.4% (95% CI 0.2; 0.7) vs. 1.9% (95% CI 0.2; 17.5)<br><br>OR 0.23 (0.05; 0.97)<br><br>MRI primary (PI-RADS 4-5)<br><br>csPCa (ISUP grade ≥2); 6.0% (95% CI 0.6; 39.4) vs. NA<br><br>OR = NA | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | cinsPCa (ISUP grade = 1); 1.2% (95% CI 0.2; 7.3) vs. NA<br><br>OR = NA<br><br><br><br><u>detection</u><br><br>(MRI as a first line screening tool)<br><br>MRI primary (PI-RADS ≥4)<br><br>csPCa (ISUP grade ≥2); 6% (95%CI 0.6%; 39.4%)<br><br><br><br>cinsPCa (ISUP grade = 1); 1.2% (95%CI 0.2%; 7.3%)<br><br>(limited data were noted) | | |

**Abbreviations**

cinsPCa = clinically insignificant prostate cancer
csPCa = clinically significant prostate cancer
DR = detection rate
MRI = magnetic resonance imaging
NA = not applicable
OR = Odds Ratio (95% confidence interval)
PSA = prostate-specific antigen
RoB = Risk of Bias
ROBINS = Risk of Bias Tool for Non-randomized Studies (Intervention Studies)

**Literature**

1. Fazekas T, Shim SR, Basile G, Baboudjian M, Koi T, Przydacz M, et al. Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Oncol. 2024;05:05.

## *26. Welchen Stellenwert hat das MRT in der Primärdiagnostik und der Rebiopsie zur Detektion von klinisch relevantem PCa?*

Population: Verdacht auf PCa
Endpunkte: Detektion von PCa (klinisch signifikant ab ISUP 2/nicht-signifikant = ISUP 1)
Intervention: MRT
Vergleich: kein MRT

Zur Fragestellung des Stellenwertes der MRT in der Primärdiagnostik und der Rebiopsie zur Detektion eines klinische relevanten Prostatakarzinoms wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen (1, 2).

Eine der Arbeiten untersuchte Biopsie-naive Männer mit erhöhtem Risiko (gesteigerter PSA-Wert oder Auffälligkeiten in der rektalen Untersuchung; Tu et al. 2020); in die zweite Arbeit wurde neben diesen auch eine Population mit zuvor Biopsie-negativen Ergebnissen eingeschlossen (Ergebnisse wurden separat berichtet) (Haider et al. 2021) (1, 2). Als Kontrolle dienten in Haider et a. 2021 ein Referenzstandard oder die transrektale Ultraschall-geleitete systematische Biopsie (TRUS-Biopsie) – Datengrundlage RCT und Beobachtungsstudien; in Tu et al. 2020 eine systematische Biopsie – Datengrundlage RCT und Studien mit eigenen Kontrollen, wobei hier die kombinierten Biopsie Ergebnisse als Goldstandard galten (1, 2). In beiden Arbeiten wird Heterogenität als Limitation berichtet (1, 2).

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Haider et al. 2021**<br>PMID: 34400038<br>**(1)** | updated systematic review<br>LoE (2++)<br>n = 15 studies for quantitative analyses (n = 1 RCT, n = 5 prospective, n = 6 retrospective studies, n = 3 additional studies)<br>n = 36 studies included (overall; n = 7 RCT, n = 20 prospective cohorts, n = 9 retrospective studies) | (i) accuracy of MPMRI or MPMRI followed by TB in diagnosing csPCa<br>(ii) detection rate of csPCa and cinsPCa with MPMRI followed by TB; influence on patient management or patient outcomes compared with TRUS-SB (of at least eight cores)<br>(iii) detection rate of csPCa and cinsPCa with MPMRI followed by TB and SB; | biopsy-naïve men and men with a prior biopsy (TRUS-SB) negative for cancer who are at elevated risk (according to PSA levels and/or nomograms)<br>(biopsy-naive men)<br>n = 74 to 807 men<br>mean/median age 61-73 years<br>median PSA 4.3 to 10.05 ng/mL<br>biopsy method | multiparametric magnetic resonance imaging (MPMRI) | reference standard or transrectal ultrasound-guided systematic biopsy (TRUS-SB) | quantitative analyses<br>(biopsy-naïve men)<br>n = 24 studies<br>MPMRI vs. reference standard (n = 5) or TRUS-SB (n = 19)<br>(n = 3 RCT, n = 2 intervention arms of RCT, n = 7 retrospective cohorts, n = 12 prospective cohorts)<br>(men with prior biopsy negative PCa)<br>n = 22 studies<br>MPMRI vs. reference standard (n = 7) or TRUS-SB (n = 15)<br>(n = 2 intervention arms of RCT, n = 9 | growing acceptance of MPMRI utilisation (internationally and recent publication of RCT regarding MPMRI in reducing cinsPCa detection rates), particularly in biopsy-naïve men, without loss of sensitivity for csPCa | AMSTAR 2 critically low<br>(e. g. no list of excluded studies; authors do not account for RoB when interpreting/ discussing results)<br>quality assessment<br>QUADAS-2 and ROBINS (ACROBAT-NRSI)<br>Cochrane Risk of Bias Tool<br>GRADE<br>(studies with biopsy naive men)<br>risk of bias: |

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | biopsy-naive men (n = 24 studies)<br>men with prior biopsy negative for PCa (n = 22 studies)<br><br>RCT and observational comparative studies (≥ 100 participants)<br>(search for SR, guidelines, primary literature)<br>PROSPERO; CRD42020142786<br>(search from 2013 to Sep 2020)<br>----------<br>(original SR; up to 2013) – data not shown (authors analysed data additionally; overall results did not change) | influence on patient management or patient outcomes, compared with TRUS-SB alone (of at least eight cores) or TB alone | visual registration or software fusion, cognitive fusion, in-bore<br><br>(men with prior biopsy negative for PCa)<br>n = 78 to 1,032 men<br>median age 62-73 years<br>median PSA 4.3 to 12 ng/mL | | | retrospective cohorts, n = 11 prospective cohorts)<br><br><u>detection rate difference</u><br>risk differences (RD)<br>(biopsy-naïve men)<br>MPMRI-TB vs. TRUS-SB<br>(overall)<br>csPCa RD 0.03 (95% CI 0.00; 0.07)<br>cinsPCa RD -0.08 (95% CI -0.11; -0.05)<br>(cohorts)<br>csPCa RD 0.02 (95% CI -0.01; 0.05)<br>cinsPCa RD -0.08 (95% CI -0.11; -0.05)<br>(RCT)<br>csPCa RD 0.18 (95% CI 0.05; 0.32)<br>cinsPCa RD -0.09 (95% CI -0.17; -0.01)<br><br>(men with prior biopsy negative PCa)<br>MPMRI-TB vs. TRUS-SB<br>(cohorts) | | n = 19 cohorts:<br>n = 3 with low risk<br>n = 11 with moderate risk<br>n = 5 with high risk<br>RCT:<br>n = 1 with low risk<br>n = 2 with unclear risk<br><br>aggregated study evidence certainty was rated as moderate to low (GRADE)<br><br>(studies with men with prior biopsy negative for PCa)<br>risk of bias<br>n = 22 studies:<br>n = 4 with low risk<br>n = 6 with moderate risk<br>n = 5 with unclear risk<br>n = 7 with high risk<br><br>aggregated study evidence certainty |

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | csPCa RD 0.05 (95% CI 0.02; 0.08)<br>cinsPCa RD 0.09 (95% CI 0.06; 0.11)<br>---<br>authors documented diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value) | | moderate to low (GRADE)<br><br>limitations<br>heterogeneity was reported:<br>definitions of clinically significant cancer varied, as well as definition of MPMRI-positive results and MPMRI techniques (most studies used PI-RAD score ≥ 3 of 5)<br>with growing consensus that csPCa should be defined as grade group >2 |
| **Tu et al. 2020**<br>PMID: 31825927<br>**(2)** | systematic review and meta-analysis<br>LoE (2++)<br><br>n = 31 studies:<br>RCT (n = 6) and own control studies (n = 25)<br><br>(search up to Dec 2018) | to investigate the diagnostic role of magnetic resonance imaging (MRI)-targeted biopsy (TB) for prostate cancer (PCa) in biopsy-naïve men | biopsy-naïve men scheduled for prostate biopsy with increased PSA and/or abnormal digital rectal examination<br><br>own control studies:<br>mean/median<br>age 63-69 years<br>PSA 5,1-10,05 ng/mL | underwent prebiopsy MRI, those with positive MRI (identification of lesions suspicious for PCa using (PIRADS)/Likert and/or other scales) received SB and/or TB for suspicious lesions | systematic biopsy (SB) | n = 4 RCT (TB only for participants with positive MRI; SB only for participants with negative MRI):<br>detection rate difference<br>Risk Ratio (RR)<br>PCa RR 1.49 (95% CI 0.91; 2.44)<br>csPCa RR 1.27 (95% CI 0.69–2.32)<br>cinsPCa RR 0.71 (95% CI 0.37–1.39) | authors found that combining TB and SB increased the diagnostic accuracy of csPCa for biopsy-naïve patients with positive MRI<br>omitting SB in participants with negative MRI may avoid 10 biopsies at the expense of missing 1 patient with csPCa<br><br>future studies need to | AMSTAR 2 low<br>(e. g. no list of excluded studies)<br>in accordance with PRISMA guidelines<br><br>quality assessment<br>QUADAS-2; Cochrane Risk of Bias Tool<br><br>n = 25 own control studies (combined biopsy result was defined as the gold standard); most |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | threshold for target<br>2-5, 3-5 or 4-5<br>biopsy method<br>cognitive, fusion, fusion or/and cognitive, in-bore<br><br>RCT:<br>n = 44 vs. n = 41 to n = 570 vs. 570<br>mean median<br>age 61-66 years<br>PSA 5.6-7.6 ng/mL<br>biopsy method<br>cognitive, fusion, fusion or/and cognitive | | | n = 4 RCT (SB and TB for participants with positive MRI; SB only for participants with negative MRI)<br><u>detection rate difference</u><br>Risk Ratio (RR)<br>PCa RR 1.48 (95% CI 0.99; 2.22)<br>csPCa RR 1.23 (95% CI 0.73; 2.07)<br>cinsPCa RR 1.47 (95% CI 0.54; 4.03)<br>----------<br>n = 18 own control studies:<br><u>detection</u><br>n = 4,020 biopsy-naïve men with positive MRI who underwent two biopsies (SB and TB)<br>PCa 65.90% (mean PCa 64.84% (median 62.92%, range 50.45–82.39%))<br>csPCa 49.13% (mean csPCa 49.26% (median 47.82%, range 33.56–72.54%))<br>cinsPCa 16.77% (mean cinsPCa 15.58% (median | investigate whether oncologic outcomes differ between patients diagnosed in an immediate biopsy test or during follow-up | domains of the QUADAS-2-tool were rated as low to moderate<br>heterogeneity was described, sensitivity analysis: heterogeneity decreased to moderate after removing n = 4 studies<br>potential publication bias (own controlled studies) |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 15.76%, range 4–25.55%))<br><br><u>detection rate difference</u><br>Risk Ratio (RR)<br>n = 18 own control studies:<br>(TB vs. SB)<br>PCa RR 0.98 (95% CI 0.92; 1.05)<br>n = 2,243/2,649 vs. 2,288/2,649<br>csPCa RR 1.19, 95% CI 1.10–1.30)<br>n = 1,750/1,975 vs. n = 1,478/1,975<br>----------<br>n = 5 own control studies + n = 3 RCT:<br>n = 789 participants with negative MRI (SB only):<br><br><u>detection</u><br>PCa 30.29% (mean PCa 29.74% (median 30.06%, range 19.29–39.83%))<br>csPCa 10.9% (mean csPCa 12.28% | | |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | (median 11.81%, range 3.24–23.08%))<br>cinsPCa 19.39% (mean cinsPCa 17.19% (median 18.63%, range 7.69–20.39%))<br><br>n = 15 own control studies:<br>(participants with positive MRI (TB) by omitting SB from the combined biopsy test):<br><br><u>detection</u><br>csPCa 12.81% (mean 11.28%, median 11.67%) less<br>cins PCa 20.76% (mean 23.18%, median 22.92%) less<br><br>with the omission of TB:<br><u>detection</u><br>csPCa 25.69% (mean 27.26%, median 22.73%) less<br>cinsPCa and 10.8% (mean 9.02%, median 7.69%) more | | |

**Abbreviations**

csPCa = clinically significant PCa:
(1) authors documented the definition in Table 1 (page e603) within the publication
(2) GS ≥3+4 (note: authors extracted initial definitions of csPCa from the included studies and the diagnostic rates for PCa of GS ≥3+4 if available)
cinsPCa = clinically insignificant PCa
GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
GS = Gleason Score
MPMRI = multiparametric magnetic resonance imaging
MRI = magnetic resonance imaging
PCa = prostate cancer
PIRADS = Prostate Imaging and Reporting Data System
PSA = prostate-specific antigen
QUADAS-2 = Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2
ROBINS (ACROBAT-NRSI) = Risk of Bias Tool for Non-randomized Studies (Intervention Studies)
RR = Risk Ratio (95% confidence interval (CI))
SB = systematic biopsy
SR = systematic review
TB = magnetic resonance imaging targeted biopsy
TRUS-SB = transrectal ultrasound (TRUS)-guided systematic biopsy (TRUS-SB) (note: authors noted standard of care with 10-12 cores)

**Zusatzinformation**

Drei Arbeiten wurden als Zusatzinformation identifiziert; unter anderem da sie interessante grafische Übersichten oder weiterführende Information enthalten (3-5). Diese wurden aus den primären Ergebnissen ausgeschlossen und werden hier nur als Zitation zur Kenntnis aufgeführt.

**Literature**

1. Haider MA, Brown J, Yao X, Chin J, Perlis N, Schieda N, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer: an Updated Systematic Review. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2021;33(12):e599-e612.
2. Tu X, Liu Z, Zhang C, Chang T, Xu H, Bao Y, et al. Diagnostic Role of Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy for Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men: A Meta-Analysis. Urol Int. 2020;104(3-4):187-98.
3. Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF, Merriel SWD, Rowe EWJ, Bryant RJ, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA netw. 2019;2(8):e198427.
4. Sathianathen NJ, Omer A, Harriss E, Davies L, Kasivisvanathan V, Punwani S, et al. Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in the Prostate Imaging Reporting and Data System Era: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2020;78(3):402-14.
5. Schoots IG, Padhani AR, Rouviere O, Barentsz JO, Richenberg J. Analysis of Magnetic Resonance Imaging-directed Biopsy Strategies for Changing the Paradigm of Prostate Cancer Diagnosis. Eur Urol Oncol. 2020;3(1):32-41.

## *27. Ist der Mikroultraschall dem MRT zur Detektion von klinisch relevantem PCa in der Primärdiagnostik überlegen?*

Population: Verdacht auf PCa
Endpunkte: Detektion von PCa (klinisch signifikant ab ISUP 2/nicht-signifikant = ISUP 1)
Intervention: Mikroultraschall
Vergleich: MRT

Zur Fragestellung des Mikroultraschalls gegenüber der MRT zur Detektion von klinisch relevantem Prostatakarzinom in der Primärdiagnostik wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2021 sowie 2022 eingeschlossen (1, 2).

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sountoulides et al. 2021**<br>PMID: 33577367<br>**(1)** | systematic review and meta-analysis<br>LoE (2++)<br>n = 18 studies (qualitative)<br>n = 15 studies (n = 1,683 participants) (quantitative), n = 2 studies did not report prespecified outcomes (n = 13 analysed)<br>PROSPERO ID: CRD42020198326<br>diagnostic accuracy studies (prospective, retrospective) - cross-over design | to assess the detection rate of micro-ultrasound guided prostate biopsy compared to mpMRI-targeted prostate biopsy for clinically significant and insignificant PCa diagnosis | n = 9 to n = 320 participants<br>mean age 65.9 years<br>mean PSA 5.9 – 15.3 ng/mL<br>transrectal or transperineal biopsies (local or general anaesthesia) | micro-ultrasound guided prostate biopsy<br>(index test)<br>(followed by multiparametric magnetic resonance imaging targeted and systematic prostate biopsy) | multiparametric magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsy<br>(reference standard) | <u>quantitative synthesis:</u><br>n = 13 studies (n = 1,125 participants)<br>n = 8 publications, n = 4 conference abstracts, n = 1 registry study<br><u>PCa detection</u><br>overall<br>csPCa n = 437/ 1,125<br>gleason grade group ≥2<br>(micro-ultrasound-guided)<br>csPCa n = 341<br>(mpMRI-targeted)<br>csPCa n = 327<br><u>detection ratio (DR)</u><br>(overall) | micro-ultrasound-guided prostate biopsy provides comparable detection rates for prostate cancer diagnosis with the multiparametric magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy<br>authors note: real-time targeting of suspicious lesions for micro-ultrasound (advantage)<br>high quality randomized trials are warranted to corroborate findings | AMSTAR-2 moderate<br>in accordance to the PRISMA statement (extended version for diagnostic test accuracy) - PRISMA-DTA<br><u>quality assessment</u><br>QUADAS-2<br>overall strength of evidence (GRADE)<br>overall quality of studies was rated as moderate<br>risk of bias:<br>n = 5 trials rated as low risk<br>n = 8 studies as moderate risk<br>n = 2 as high risk<br>applicability concerns: |

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (search until Nov 2020)<br><br>study was carried out as a thesis for the master of Science (Greece) | | | | | DR 0.99 (95% CI 0.89; 1.11)<br>csPCa (grade group ≥2)<br>DR 1.05 (95% CI 0.93; 1.19)<br>cinsPCa (grade group = 1)<br>DR 0.94 (95% CI 0.73; 1.22)<br>---<br>no complications were reported during all procedures | | n = 12 trials low<br>n = 3 trials moderate<br><br>sensitivity analyses were conducted according to the risk of bias<br>strength of evidence was rates as low for all outcomes (Appendix 9)<br>publication bias was not reported<br><br><u>limitations</u><br>authors analysed results from conference abstracts and pooled results<br>observational study design<br>histological results of the exact grade group after radical prostatectomy were not provided in any study |
| **You et al. 2022**<br>PMID: 34569293<br>**(2)** | systematic review and meta-analysis<br>LoE (2++) | to compare the detection rate of micro-ultrasound with that of multiparametric magnetic resonance | n = 1,081 participants<br>mean/median age 62-70 years<br>mean/median PSA 5.39-8.5 ng/dL | micro-ultrasound guided prostate biopsy | multiparametric magnetic resonance imaging targeted biopsy (mpMRI-TB) | <u>detection rate</u><br>micro-ultrasound vs. mpMRI-TB<br>(overall)<br>csPCa OR 1.01 (95% CI 0.85; 1.21) | micro-ultrasound-guided prostate biopsy provides detection rates for PCa diagnosis comparable with those of the mpMRI-TB, which | AMSTAR-2 critically low<br>(e. g. no list of excluded studies; authors do not account for RoB when |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n = 11 studies (n = 1,081 participants)<br>n = 4 were conference abstracts; n = 7 prospective studies<br>PROSPERO (CRD 42021266952)<br>(search until April 2021) | imaging targeted biopsy (mpMRI-TB) for prostate cancer (PCa) diagnosis | type of mpMRI-TB (fusion, cognitive) | | | csPCa (grading group ≥2) OR 1.01 (0,83; 1,22), p = 0.92<br>cinsPCa (grade group = 1) OR: 0.92 (0.68; 1.25)<br>----------<br>authors documented results for gleason grade group ≥3 as well as sensitivity analyses for different techniques | is expected to challenge mpMRI-TB in the diagnosis of PCa<br>further quality studies are needed to compare the diagnostic efficacy of micro-ultrasound and mpMRI-TB | interpreting/ discussing results)<br>according to the PRISMA statement<br><u>quality assessment</u><br>QUADAS-2<br>quality of n = 6 studies was rated as high, of n = 5 studies moderate<br>publication bias was reported for most of the outcomes<br><u>limitations</u><br>conference abstracts were included<br>authors note:<br>applicability of mpMRI-TB was restricted (contraindications on MRI) |

**Abbreviations**

cinsPCa = clinically insignificant prostate cancer (defined as grade group 1)
csPCa = clinically significant prostate cancer (defined as grade group ≥2 and ≥3)
DR = detection rate/ratio
GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
MpMRI = multiparametric magnetic resonance imaging
mpMRI-TB = multiparametric magnetic resonance imaging targeted biopsy
OR = Odds Ratio

PB = prostate biopsy
PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System
PRI-MUS = prostate risk identification using micro-ultrasound
PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
QUADAS = Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 tool
SB = systematic biopsy
TRUS-SB = transrectal ultrasound (TRUS)-guided systematic biopsy (TRUS-SB)

**Literature**

1. Sountoulides P, Pyrgidis N, Polyzos SA, Mykoniatis I, Asouhidou E, Papatsoris A, et al. Micro-Ultrasound-Guided vs Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2021;205(5):1254-62.
2. You C, Li X, Du Y, Peng L, Wang H, Zhang X, et al. The Microultrasound-Guided Prostate Biopsy in Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Endourol. 2022;36(3):394-402.

## *28. Ist das PSMA PET-CT zum Staging dem MRT, CT, Knochenscan überlegen?*

**Einschluss:** SRs; RCTs, ab 2021

**Population:** Patienten mit PCa
**Endpunkte:** Detektion von PCa (klinisch signifikant ab ISUP 2/nicht-signifikant = ISUP 1) und Lymphknotenmetastasen/Knochenmetastasen, unerwünschte Wirkungen
**Intervention:** PSMA PET-CT
**Vergleich:** MRT, CT, Knochenscan

Das Screening ergab für diese Schlüsselfrage 4 systematische Übersichtsarbeiten, davon führten 3 eine Meta-Analyse durch.

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dondi 2024**<br><br>PMID: 38539457 | Systematic review<br><br>In total: n=8, of which 2 studies that are relevant for key question (the following data/information is presented exclusively for these 4 studies)<br><br>n=2 studies (published between 2022 & 2023)<br><br>Study design: n=1 retrospective; n=1 prospective<br><br>Study locations: Australia, Sweden, New Zealand, Italy | The aim of this review was to evaluate the role of PSMA imaging to guide correct risk-based classification and the active surveillance (AS) approach in PCa patients.<br><br>Each included patient received both PSMA PET/CT and mpMRI for direct comparison of both examination methods | n=1.163 patients<br><br>Number of patients: 40-1.123<br><br>Age: no information | prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography/ computed tomography (PSMA-PET/CT) | multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) | **PSMA PET/CT vs. MRI (n=1 study, n=1.123 patients)**<br><br>DR: 82 vs. 80%<br><br>**PSMA PET/CT vs. MRI (n=1 study, n=40 patients)**<br><br>45% vs. 22.5% of lesions were suspicious for PCa<br><br>PCa diagnosed:<br><br>PSMA-target biopsy: 66.6% of cases<br><br>mpMRI-guided biopsy: 66,6% of cases<br><br>transperineal saturation biopsy; 100% of cases<br><br>mpMRI: 40% of FP; 33.33% of FN | This review underlined the possible role of PSMA PET imaging in patients with PCa on AS. In particular, this imaging modality could have the ability to correctly re-classify subjects on the basis of their risk, guide the choice of AS, and guide the execution of biopsies for the research of high-grade PCa, therefore precluding AS. | Definition of clinically significant PCa by ISUP and GS<br><br>Quality assessment (QUADAS-2): In general, the quality assessment underlined the presence of a low risk of bias in most of the domains for all the studies included in the review.<br><br>**AMSTAR-2:**<br><br>- no study protocol<br><br>- no explanation for the selection of study designs<br><br>- no list of excluded studies<br><br>- included population not described in detail (e. g. age) (Item 8) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Seach date: until December 2023<br><br>**LoE: 2-** | | | | | PET/CT: 17.5% of FP; 33.3% of FN | | - no information on the funding sources of the included studies<br><br>- no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>- no investigation of heterogeneity<br><br>**Conflicts of interest:** None<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:** None |
| **Chow 2023**<br><br>PMID: 37032189 | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=31 studies (published between 2016 & 2022)<br><br>Study design: n=21retrospective; n=5 prospective; n=1 pro- & retrospective; n=2 RCT; n=2 NRT<br><br>Study locations: Turkey, China, Switzerland, Australia, India, Netherlands, America, Canada, Finland, Germany, Israel, Austria, Belgium, | To perform head-to-head comparisons of PSMA-PET and CIM including multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI), computed tomography and bone scan for upfront staging of tumour, nodal, and bone metastasis.<br><br>Each included patient was examined with both PSMA-PET and conventional imaging methods to allow a direct comparison between the examination methods. | n=2.431 patients with intermediate- to high-risk prostate cancer<br><br>Number of patients: 12-295<br><br>Age: no information | prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/ computed tomography (PSMA-PET/CT)<br><br>and/or<br><br>prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/ magnetic resonance imaging (PSMA-PET/MRI)<br><br>PSMA Tracer: 68Ga-PSMA-11 (n=27)<br><br>68Ga-PSMA-I/T (n=1) | conventional imaging modalities (CIM): multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI); computed tomography; bone scan | **<u>Local tumour staging: PSMA-PET/CT vs. mpMRI (n=9)</u>**<br><br><u>EPE detection (n=5 studies, n=228 patients)</u><br><br>Sensitivity PSMA-PET/CT: 51.5% (95% CI: 32.7-69.9)<br><br>Sensitivity mpMRI: 61.0% (95% CI: 47.1-73.3)<br><br>**Absolute difference (Sensitivity): -9.6 (95% CI: -32.1 to 12.9); p=0.2**<br><br>Specificity PSMA-PET/CT: 81.1% (95% CI: 62.9-91.6)<br><br>Specificity mpMRI: 85.8% (95% CI: 75.0-92.4) | PSMA-PET is significantly more sensitive and specific than CT, mpMRI and BS for the staging of nodal and bone metastases, and more sensitive than mpMRI for local tumour staging when PSMA-PET/MRI is used.<br><br>For local staging of PCa, we found that PSMA-PET/CT was less sensitive than mpMRI in SVI detection. | Missing: no information to ISUP/GS<br><br>Significant heterogeneity was found in all sensitivity analyses. The PET scanner was a source of heterogeneity for the tumour staging analyses.<br><br>A time interval between imaging modalities >1 month was identified as a source of heterogeneity across all nodal staging analyses.<br><br>Quality assessment (QUADAS-2 & QUADAS-C): Methodological quality varied. Applicability was generally considered a low concern across all studies for both index tests and the reference standard owing to well-defined patient cohorts and clear methodological |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | South Africa, Denmark<br><br>Seach date: until December 2021<br><br>**LoE: 2-** | | | 18F-DCFPyL (n=1)<br><br>18F-PSMA-1007 (n=1)<br><br>18F-rhPSMA-17 (n=1) | | **Absolute difference (Specificity): -4.7 (95% CI: -21.5 to 12.1); p=0.2**<br><br><u>SVI detection (n=8 studies, n=518 patients)</u><br><br>Sensitivity PSMA-PET/CT: 44.9% (95% CI: 26.4-65.0)<br><br>Sensitivity mpMRI: 61.8% (95% CI: 43.8-77.0)<br><br>**Absolute difference (Sensitivity): -16.9 (95% CI: -33.5 to -0.3); p=0.1**<br><br>Specificity PSMA-PET/CT: 93.1% (95% CI: 87.4-96.3)<br><br>Specificity mpMRI: 95.9% (95% CI: 92.4-97.8)<br><br>**Absolute difference (specificity): -2.8 (95% CI: -7.8 to 2.2); p=0.09**<br><br>**<u>Local tumour staging: PSMA-PET/MRI vs. mpMRI (n=4)</u>**<br><br><u>EPE detection (n=4 studies, n=210 patients)</u><br><br>Sensitivity PSMA-PET/MRI: 78.7% (95% CI: 69.3-85.8) | | interpretation of the imaging tests.<br><br>**<u>AMSTAR-2:</u>**<br><br>- no explanation for the selection of study designs<br><br>- no data extraction in duplicate<br><br>- no list of excluded studies<br><br>- included population not described in detail (age is missing)<br><br>- no information on the funding sources of the included studies<br><br>- no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>- no investigation of publication bias<br><br>**Conflicts of interest:** None<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:** None |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Sensitivity mpMRI: 52.9% (95% CI: 43.3-62.3)<br><br>**Absolute difference (Sensitivity): 25.8 (95% CI: 13.2-38.5); p<0.001**<br><br>Specificity PSMA-PET/MRI: 82.2% (95% CI: 71.3-89.5)<br><br>Specificity mpMRI: 86.2% (95% CI: 76.2-92.4)<br><br>**Absolute difference (Specificity): -4.0 (95% CI: -13.7 to 5.7); p=0.4**<br><br><u>SVI detection (n=3 studies, n=175 patients)</u><br><br>Sensitivity PSMA-PET/MRI: 66.7% (95% CI: 48.4-88.0)<br><br>Sensitivity mpMRI: 51.0% (95% CI: 33.2-68.8)<br><br>**Absolute difference (Sensitivity): 15.7 (95% CI: 7.6-23.8); p=0.02**<br><br>Specificity PSMA-PET/MRI: 92.4% (95% CI: 86.8-95.7)<br><br>Specificity mpMRI: 96.6% (95% CI: 92.0-98.6) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **Absolute difference (specificity): -4.3 (95% CI: -9.6 to 11.1); p=0.1**<br><br>**<u>Nodal staging: PSMA-PET vs. mpMRI (n=19 studies, n=1.190 patients)</u>**<br><br><u>Patient-level analysis</u><br><br>Sensitivity PSMA-PET: 73.7% (95% CI: 60.6-83.7)<br><br>Sensitivity mpMRI: 38.9% (95% CI: 26.3-53.0)<br><br>**Absolute difference (Sensitivity): 34.8 (95% CI: 16.4-53.3); p<0.001)**<br><br>Specificity PSMA-PET: 97.5% (95% CI: 95.7-98.9)<br><br>Specificity mpMRI: 82.6% (95% CI: 63.8-90.3)<br><br>**Absolute difference (specificity): 15.0 (95% CI: 6.7-23.2); p<0.001)**<br><br><u>Lesion-level analysis</u><br><br>Sensitivity PSMA-PET: 74.8% (95% CI: 49.2-90.1) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Sensitivity mpMRI: 32.2% (95% CI: 11.2-64.2)<br><br>**Absolute difference (Sensitivity): 42.6 (95% CI: 69.0-78.3); p<0.001)**<br><br>Specificity PSMA-PET: 99.2% (95% CI: 98.5-99.6)<br><br>Specificity mpMRI: 98.6% (95% CI: 97.4-99.3)<br><br>**Absolute difference (specificity): 0.6 (95% CI: -0.05 to 1.4); p=0.08)**<br><br>**<u>Nodal staging: PSMA-PET vs. CT (n=6 studies, n=687 patients)</u>**<br><br><u>Patient-level analysis</u><br><br>Sensitivity PSMA-PET: 73.2% (95% CI: 56.4-85.2)<br><br>Sensitivity CT: 38.5% (95% CI: 31.9-45.5)<br><br>**Absolute difference (Sensitivity): 34.7 (95% CI: 21.1-48.3); p<0.001)**<br><br>Specificity PSMA-PET: 97.8% (95% CI: 96.0-98.8) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Specificity CT: 83.6% (95% CI: 73.3-90.4)<br><br>**Absolute difference (specificity): 14.1 (95% CI: 5.4-22.8); p<0.001)**<br><br>**<u>Bone metastasis staging: PSMA-PET vs. BS with or without SPECT (n=6 studies, n=541patients)</u>**<br><br><u>Patient-level analysis</u><br><br>Sensitivity PSMA-PET: 98% (95% CI: 88.0-99.7)<br><br>Sensitivity BS: 73.0% (95% CI: 63.6-80.7)<br><br>**Absolute difference (Sensitivity): 24.8% (95% CI: 15.3-34.2; p<0.001)**<br><br>Specificity PSMA-PET: 96.2% (95% CI: 90.9-98.5)<br><br>Specificity BS: 79.1% (95% CI: 72.3-84.4)<br><br>**Absolute difference (specificity): 17.1 (95% CI: 9.7-22.2); p<0.001)** | | |
| **Wang 2023**<br><br>PMID: 37145456 | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=39 studies (published | This meta-analysis aimed to compare the diagnostic performance of PSMA-PET/CT and mpMRI for the detection of | n=3.630 patients with T-stage prostatic tumors | prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography/computer | multiparametric magnetic-resonance imaging (mpMRI) | **<u>Positive Detection Rate: PSMA PET/CT vs. mpMRI</u>** | The current meta-analysis found that whereas 18F-DCFPyL-PET/CT was superior to mpMRI at detecting localized prostatic tumors, the detection | 3 studies did not mention ISUP grade, and in 1 study, mainly the lesions had the ISUP grade. In the other 35 studies, 3.022 patients were pathologically verified of having malignant tumors, of |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | between 2016 & 2022)<br><br>Study design: =15 prospective; n= 24 retrospective<br><br>Study locations: Turkey, Australia, Germany, China, USA, India, Switzerland, Italy, Canada, Netherlands,<br><br>Seach date: until May 2022<br><br>**LoE: 2-** | significant prostate cancer and the diagnostic performance of PSMA-PET/CT and mpMRI for the local staging of primary diagnosed prostate cancer. | Number of patients: 7-1.123<br><br>Age: median of median/mean age: 66.2 yrs (range: 62.4-74.7 yrs) | tomography (PSMA-PET/CT)<br><br>PSMA Tracer: 68Ga-PSMA-11 (n=24)<br><br>68Ga-PSMA-I/T (n=1)<br><br>68Ga-PSMA (n=5)<br><br>68Ga-PSMA-617 (n=1)<br><br>18F-DCFPyL (n=5)<br><br>18F-PSMA-1007 (n=2)<br><br>68Ga-PSMA-11 18F-PSMA-1007 (n=1) | | Overall DR for localized tumors (n=39)<br><br>PSMA-PET/CT: 0.92 (95% CI: 0.87-0.94)<br><br>mpMRI: 0.90 (95% CI: 0.86-0.93)<br><br>**RR: 1.01 (95% CI: 0.99-1.03; p=0.533)**<br><br>DR for ECE (n=7)<br><br>PSMA PET/CT: 0.53 (95% CI: 0.36-0.69)<br><br>mpMRI: 0.61 (95% CI: 0.46-0.75)<br><br>**RR: 0.84 (95% CI: 0.52-1.34; p=0.457)**<br><br>DR for SVI (n=9)<br><br>PSMA PET/CT: 0.60 (95% CI: 0.50-0.70)<br><br>mpMRI: 0.50 (95% CI: 0. 0.40-0.60)<br><br>**RR: 1.17 (95% CI: 0.93-1.47; p=0.401)**<br><br>**PSMA-PET/CT vs. mpMRI for localized Tumor**<br><br>n=39 were pathologically verified; n=31 clearly estimated | derformance of other radiotracers and PSMA-PET for localized prostatic tumors and T staging was comparable to that of mpMRI. | which ISUP grades 2 & 3 accounted for 64%, with a median of 3 (range, 1-5)<br><br>Reasons for heterogeneity: Differences in patient characteristics, study methods, quality of included studies and tissue sources for pathological review.<br><br>Quality assessment (QUADAS-2): The quality of the included studies was not satisfactory. Five of all studies lacked description of the blinded method for the imaging interpretation of PSMA PET and mpMRI and 18 studies incompletely described it.<br><br>**AMSTAR-2**<br><br>- no study protocol<br><br>- no explanation for the selection of study designs<br><br>- no list of excluded studies<br><br>- no information on the funding sources of the included studies<br><br>- no analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | the number of lesions that were TP/FP and negative, n=23 localized tumors, n=8 T staging<br><br>pooled sensitivity PSMA-PET: 0.84 (95% CI: 0.83-0.86)<br><br>pooled sensitivity mpMRI: 0.84 (95% CI: 0.78-0.89)<br><br>**sensitivity RR: 1.06 (95% CI: 0.99-1.13; p=0.093), I²=81.3% (73.5%-86.9%), df=25, P<0.0001**<br><br>pooled specificity PSMA-PET: 0.72 (95% CI: 0.57-0.83)<br><br>pooled specificity mpMRI: 0.71 (95% CI: 0.58-0.80)<br><br>**specificity RR: 1.02 (95% CI: 0.86-1.21; p=0.834), I²=84.8% (78.0%-89.5%), df=20, P<0.0001**<br><br><u>subgroup analysis:</u><br><br>RR of sensitivity favored PSMA PET in the subgroup of PSA values less than 10 ng/mL<br><br>RR of specificity favored PSMA PET in the | | - no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>- no investigation of publication bias<br><br>**Conflicts of interest**: none declared<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:** none declared |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | subgroup of ISUP grades 4 to 5<br><br>method of tissue acquired for pathology: diagnostic performance was not significantly different<br><br>radiotracer: RR of sensitivity favored PSMA PET for 18F-DCFPyL over 68Ga-PSMA-11 and 18F-PSMA-1007<br><br>**PSMA-PET-CT vs. mpMRI for ECE & SVI**<br><br>***diagnosis of ECE (n=8)***<br><br>pooling sensitivity PSMA PET: 0.61 (95% CI: 0.39-0.79)<br><br>pooling sensitivity mpMRI: 0.67 (95% CI: 0.52-0.80)<br><br>**sensitivity RR: 0.85 (95% CI: 0.59-1.23; p=0.394), $I^2$=73.8 % (46.9%-87.1%) df=7, P=0.004**<br><br>pooling specificity PSMA PET: 0.74 (95% CI: 0.51-0.88)<br><br>pooling specificity mpMRI: 0.77 (95%CI: 0.56-0.90) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **specificity RR: 0.94 (95%CI: 0.83-1.07; p=0.333), I²=0.0% (0.0%–70.8%), df=6, P=0.724**<br><br>***<u>subgroup analysis: diagnosis of ECE</u>***<br><br>pooling sensitivity 68Ga-PSMA-11: 0.63 (95% CI: 0.44-0.80)<br><br>pooling sensitivity 18F-PSMA-1007: 0.41 (95% CI: 0.18-0.67)<br><br>pooling sensitivity 18F-DCFPyL: 0.95 (95% CI, 0.88-0.99)<br><br>pooling specificity 68Ga-PSMA-11: 0.84 (95% CI: 0.51-0.97)<br><br>pooling specificity 18F-PSMA-1007: 0.83 (95% CI, 0.36-1.00)<br><br>pooling specificity 18F-DCFPyL: 0.32 (95% CI: 0.15-0.54)<br><br>***<u>diagnosis of SVI (n=6)</u>***<br><br>pooled sensitivity PSMA-PET: 0.62 (95% CI: 0.46-0.76) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | pooled sensitivity mpMRI: 0.60 (95% CI: 0.45-0.73)<br><br>**sensitivity RR: 1.04 (95% CI: 0.77-1.41; p=0.79), I²=0.0% (0.0%–74.6%), df=5, P=0.434**<br><br>pooled specificity PSMA-PET: 0.90 (95% CI: 0.84-0.94)<br><br>pooled specificity mpMRI: 0.92 (95% 0.87-0.97)<br><br>**specificity RR: 0.98 (95% CI: 0.92-1.03; p=0.397), I²=0,0% (0,0%-74.6%), df=5, P=0.927**<br><br>***subgroup analysis: diagnosis of SVI***<br><br>pooling sensitivity 18F-PSMA-1007: 0.80 (95% CI: 0.44-0.97)<br><br>pooling sensitivity 68Ga-PSMA-11: 0.70 (95% CI: 0.46-0.86)<br><br>pooling specificity 18F-PSMA-1007: 0.85 (95% CI: 0.55-0.98)<br><br>pooling specificity 68Ga-PSMA-11: 0.93 (95% CI: 0.85-0.97) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Zhao 2021**<br><br>PMID: 33847640 | Systematic review with meta-analysis<br><br>n= 4 studies (published between 2018 & 2019)<br><br>Study design: n=2 prospective; n=2 retrospective<br><br>Study locations: no information<br><br>Seach date: until March 2020<br><br>**LoE: 2-** | To evaluate the value of 68Ga-PSMA-PET/CT and bone scan in clinical diagnosis of prostatic cancer from the perspective of evidence-based medicine.<br><br>Each included patient received both PSMA PET/CT and bone scan for direct comparison of both examination methods | n=318 patients<br><br>n= 120 cases with bone metastasis<br><br>n= 198 cases without bone metastasis<br><br>Number of patients: 28-113<br><br>Age mean: 66-69.1 yrs (n=1 study: no data) | 68Ga-prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography/computed tomography (68Ga-PSMA-PET/CT) | bone scan | **<u>68Ga-PSMA-PET/CT</u>**<br><br>pooled sensitivity: 0.97<br>pooled specificity: 1.00<br>PLR: 88.45; NLR: 0.05; DOR: 1468.33; AUC: 0.9973 (95% CI: 1.0000-0.9927)<br><br>**<u>bone scan</u>**<br><br>pooled sensitivity: 0.86<br>pooled specificity: 0.87<br>PLR: 6.67; NLR: 0.19; DOR: 36.23; AUC: 0.8838 (95% CI: 0.9584-0.8092) | By comparing the diagnostic results of 68Ga-PSMA-PET/CT and bone scan imaging diagnosis methods, the 68Ga-PSMA-PET/CT has a higher sensitivity and specificity than bone scan, and it has a higher diagnostic efficiency for prostate cancer bone metastasis, which is worthy of clinical application. | no information to ISUP/GS<br><br>High heterogeneity → bone scan: sensitivity $I^2$=55.8%; specificity $I^2$=82.0%; DOR $I^2$=80.6; PLR $I^2$=88.6%; NLR $I^2$=70.1%<br><br>Heterogeneity is caused by: the different research methods included in the study, the different occurrence time of each study, the individual and regional differences of research objects, the different diagnostic threshold adopted by different studies<br><br>Quality assessment (QUADAS-2): The risk of bias is low and the applicability is good.<br><br>**<u>AMSTAR-2</u>**<br><br>- no study protocol<br><br>- no explanation for the selection of study designs<br><br>- no list of excluded studies<br><br>- included comparator and setting of the studies not described in detail<br><br>- no information on the funding sources of the included studies |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | - no investigation of publication bias<br><br>**Conflicts of interest:** None<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:** This study was funded by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81460148, 31560288). |

**Abkürzungsverzeichnis:**

| | |
|---|---|
| **AS** | active surveillance |
| **AUC** | area under the curve |
| **BS** | Bone scan |
| **CIM** | conventional imaging modalities |
| **CT** | computer tomography |
| **DOR** | diagnostic odds ratio |
| **DR** | detection rates |
| **ECE** | extracapsular extension |
| **EPE** | extraprostatic extension |
| **FN** | false negative |
| **FP** | false positive |
| **GS** | Gleason-Score |
| **ISUP** | International Society of Urologic Pathology |
| **LoE** | Levels of Evidence |
| **MRI** | magnetic-resonance imaging |
| **mpMRI** | multiparametric magnetic-resonance imaging |
| **NLP** | Negative Likelihood Ratio |
| **NRT** | nonrandomised trial |
| **PLR** | Positive Likelihood Ratio |
| **PSA** | prostate-specific antigen |
| **PSMA** | prostate-specific membrane antigen |
| **PSMA PET** | prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography |
| **PSMA PET/CT** | prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography /computer tomography |
| **QUADAS-2** | Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 |
| **QUADAS-C** | Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-Comparative |
| **RCT** | randomised controlled trial |
| **RR** | relative risk |
| **SPECT** | Single-photon emission computed tomography |
| **SVI** | seminal vesicle invasion |
| **TP** | true-positive |
| **yrs** | years |

## *29. Welche PSA Cut-off Werte sind im Screening anzuwenden?*

Population: Gesunde Männer (differenziert nach Risikofaktoren/Alter)
Intervention: PSA (Geschwindigkeit, Dichte)
Vergleich: kein PSA/DRU
Endpunkte: CSS; Therapiebeginn: metastasierte Erkrankung; QoL; Detektion von PCa (klinisch signifikant ab ISUP 2/nicht-signifikant = ISUP 1)

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage wurden systematische Übersichtsarbeiten und die neuesten RCTs eingeschlossen.

Die Literatursuche ergab **vier systematische Reviews mit Metaanalyse** sowie **ein systematisches Review mit indirekter Evidenz**. Insgesamt wurden in die Reviews Beobachtungsstudien und RCTs eingeschlossen. Sofern ein Vergleich erfolgte, wurde die PSA-Testung verschiedenen Biopsie- und Screening-Verfahren gegenübergestellt. Zusätzlich wurden **drei RCTs** inkludiert. Der Zeitraum der Randomisierung lag zwischen 2002 und 2020. Vergleiche wurden durchgeführt, indem PSA-Screening und kein PSA-Screening oder MRI miteinander verglichen wurden.

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Systematische Reviews** | | | | | | | | |
| **Matsukawa 2024**<br>PMID: 38182488 | Systematic Review and Meta-analysis<br>n= 8 studies<br>• 3 RCTs<br>• 5 observational studies<br>Search: performed in August 2023 - no language or publication period limitations<br>UK, USA, Netherlands, Australia, Canada, Brazil | To identify prospective studies simultaneously investigating the diagnostic performance of DRE and PSA for PCa screening. | n= 85.738 men<br>Age range: 45 to 98 yr | PSA testing | DRE-screening | **Pooled positive predictive value (PPV)** (n=8 studies)<br>*random effects*<br>• DRE: 0.21 (95% confidence interval [CI] 0.13–0.33)<br>• PSA: 0.22 (95% CI 0.15–0.30)<br>• Combination DRE and PSA: 0.19 (95% CI 0.13–0.26)<br>**Pooled cancer detection rate (CDR)** (n= 8 studies):<br>*random effects*<br>• DRE: 0.01 (95% CI 0.01–0.02)<br>• PSA: 0.03 (95% CI 0.02–0.03)<br>• Combination of DRE and PSA: 0.03 (95% CI 0.02–0.04)<br>**Comparison of PPV and CDR**<br>DRE vs. PSA | This systematic review and meta-analysis indicates that both as an independent test and as a supplementary measure to PSA for PCa detection, DRE exhibits a notably low diagnostic value. Collective findings from the included studies suggest that, in the absence of clinical symptoms and signs, DRE could be potentially omitted from PCa screening and early detection strategies. | Conflict of interests/financial disclosures: Akihiro Matsukawa certifies that all conflicts of interest, including specific financial interests and relationships and affiliations relevant to the subject matter or materials discussed in the manuscript […]<br>Funding/Support and role of the sponsor: None<br>Study protocol: PROSPERO (CRD42023446940)<br>Clinical significant PCa was not defined.<br>RoB of the included studies |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2+ (overall results), 1+ (only RCTs (sensitivity analysis) | | | | | • PPV: p= 0.9;<br>• CDR: p < 0.01<br><br>DRE vs. DRE + PSA<br>• PPV: p= 0.7;<br>• CDR < 0.01<br><br>PSA vs. DRE + PSA<br>• PPV: p= 0.5;<br>• CDR: p= 0.5<br><br>**Sensitivity analysis** (only RCTs)<br>*random effects*<br>PPV of DRE: 0.17 (95% CI 0.09, 0.31)<br><br>CDR of DRE: 0.01 (95% CI 0.01, 0.02)<br><br>PPV of PSA: 0.21 (95% CI 0.15, 0.29)<br>CDR of PSA: 0.02 (95% CI 0.01, 0.04)<br>PPV of the combination of DRE and PSA: 0.16 (95% CI 0.11, 0.23)<br>CDR of the combination of DRE and PSA: 0.03 (95% CI 0.02, 0.04) | | • RCTs (n=3): low<br>• observational studies (n=3): low<br>• observational studies (n=3): moderate<br><br>Limitations:<br>Significant heterogeneity among the studies for DRE (PPV und CDR).<br><br>Variations in patient characteristics (i.e. age, PSA, not entirely representative cohort of community-based populations, particularly.<br><br>Varying definitions of suspicious or abnormal DRE findings, thresholds for elevated PSA, and the biopsy method (i. e, sextant biopsy, targeted biopsy) differed to some degree across the studies.<br><br>Sensitivity and subgroup analysis was conducted but heterogeneity regarding biopsy compliance was present in every pattern examined (Supplementary Figure 3).<br><br>Owing to the absence of key information (see above) in many studies, a |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | meta-regression analysis to further investigate the sources of heterogeneity was not proceeded.<br><br>Absence of certain data precluded from performing analyses of the PPV and CDR specific to clinically significant PCa.<br><br>No list of excluded studies! |
| **Jin 2022**<br><br>PMID: 35534215 | A systematic review and meta-analysis<br><br>N= 11 prospective/retrospective studies (diagnostic accuracy studies)<br><br>Search: articles published up to March 2020<br><br>Language: English, Korean<br><br>Brazil, Serbia, Slovenia, USA, Turkey, Japan, UK, South Korea<br><br>2++ | To systematically reviewed the accuracy of PSA below 4 ng/mL cutoff in a hospital setting. | n= 8.514 Participants, who were not diagnosed with prostate cancer and whose biopsy was performed when the total PSA value was less than 4 ng/mL. | total PSA | TRUS/MRI-guided biopsy with 10 or more cores | **PSA cutoffs below 4 ng/mL**<br><br>• pooled sensitivity: 0.92 (95% confidence interval [CI]: 0.86–0.95); $I^2$=92.57, p<0.01<br><br>• pooled specificity: 0.16 (95% CI: 0.09–0.28), $I^2$=98.04, p<0.01<br><br>• Area under the HSROC*: 0.68 (95% CI: 0.05–0.99)<br><br>• PLR**: 1.23 (95% CI: 0.99–1.47)<br><br>• NLR***: 0.46 (95% CI: 0.26–0.66)<br><br>• DOR****: 2.64 (95% CI: 1.11–4.17).<br><br>*Hierarchical summary receiver operating characteristic (HSROC)<br><br>** positive likelihood ratios (PLR)<br><br>*** negative likelihood ratios (NLR)<br><br>**** diagnostic odds ratio (DOR)<br><br>**For PSA cutoffs in the range of 2 to 2.99 ng/mL**<br><br>• pooled sensitivity: 0.94 (95% CI: 0.92–0.96), $I^2$=60.2, p<0.01<br><br>• pooled specificity: 0.17 (95% CI: 0.08–0.32), $I^2$=97.56, p<0.01 | Although a PSA cutoff <3 ng/mL is relatively more sensitive and specific than PSA ≥3 ng/mL, no significant differences in sensitivity and specificity were found in the diagnosis of prostate cancer. Therefore, clinicians should choose an appropriate PSA cutoff on the basis of clinical circumstances and patients' characteristics. | Conflict of interest: none<br><br>Funding: This study was supported by the National Evidencebased Healthcare Collaborating Agency (NECA-R-19-011).<br><br>PROSPERO (no. CRD42020172239)<br><br>No evidence of publication bias<br><br>Limitations:<br><br>Huge clinical heterogeneity among the included studies. Source of clinical heterogeneity was the baseline differences in PSA levels and DRE findings among the study population. Including participants with or without lower urinary tract symptoms or abnormal DRE findings can be a source of clinical heterogeneity.<br><br>Wasn't possible to perform subgroup analysis by patient characteristics to investigate the source of heterogeneity owing to small numbers of included articles. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • area under the HSROC: 0.93 (95% CI: 0.09–1.00)<br>• PLR: 1.29 (95% CI: 0.86–1.71)<br>• NLR: 0.43 (95% CI: 0.09–0.78)<br>• DOR: 3.98 (95% CI: 1.79–9.75)<br>**PSA cutoff in the range of 3 to 3.99 ng/mL**<br>• pooled sensitivity: 0.92 (95% CI: 0.84–0.96), $I^2$=91.12, p<0.01<br>• pooled specificity: 0.16 (95% CI: 0.08–0.30); $I^2$=98.26, p<0.01<br>• area under HSROC: 0.67 (95% CI: 0.06–0.99)<br>• PLR: 1.22 (95% CI: 0.92–1.51)<br>• NLR: 0.50 (95% CI: 0.29–0.72)<br>• DOR: 2.71 (95% CI: 0.94–4.48).<br>• **differences in the sensitivity and specificity of PSA cutoffs in the range of 2 to 2.99 ng/mL or 3 to 3.99 ng/mL:**sensitivity: t=2.14, p>0.05;<br>• specificity: t=0.02, p>0.05<br>**PSA cutoffs below 4 ng/mL, in the range of 2 to 2.99 ng/mL and 3 to 3.99 ng/mL**<br>• Deeks' funnel plot test: p=0.17, 0.46, and 0.37, respectively | | No list of excluded studies.<br>All studies were rated as having low ROB with respect to the reference standard, flow, and timing domains. All studies were judged as having a low applicability of concerns of patient selection and index test domains. Almost all studies were rated as having a high ROB in the index test domain, as the PSA cutoff threshold was not prespecified. |
| **Merriel 2022**<br>PMID: 35125113 | Systematic review and Meta-Analysis (MA)<br>n= 19 cross-sectional and cohort studies | To determine the diagnostic accuracy of PSA for the detection of prostate cancer in patients, **focusing on studies where the included** | n= 14.489 symptomatic men with no history of the disease*.<br>Age range: 62 – 96 y. | N= 19 prostate specific antigen (PSA measured in ng/mL) | Prostate biopsy (n= 18 transrectal ultrasound-guided biopsy (TRUS); | **Clinically significant prostate cancer diagnosis (Gleason Grade Group ≥ 2)**<br>**Pooled data**<br>**MA - Forest plot of included studies using PSA cut-off of 4 ng/mL (n= 14 studies)** | Currently available evidence suggests PSA is highly sensitive but poorly specific for prostate cancer detection in symptomatic | Competing interests: none<br>Funding: CanTest Collaborative, which is funded by Cancer Research UK … (see supplement)<br>PROSPERO (CRD42021257783) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Date of search: no information<br>Sudan, India, Italy, Taiwan, Croatia, Germany, Korea, USA, Sweden, UK, Bangladesh, Indonesia, Netherlands<br>2+ | **patients (or a subset of** included patients) had **at least one symptom that could relate to an undiagnosed prostate cancer**. | *and who considered a PSA level of greater than or equal to 4 ng/mL as abnormal | | n= 1 Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) (+ mpMRI with targeted and systemic biopsy for some patients) | • Sensitivity: All: 0.93 (95% CI 0.88-0.96); $I^2$= 98.97<br>• Specificity: All: 0.22 (95% CI 0.12-0.33); $I^2$= 99.61<br>**Included studies using PSA cut-off of 4 ng/mL**<br>• Hierarchical summary receiver operator curve (HSROC): AUC*: 0.72 (95% CI 0.68, 0.76)<br>*Area under the curve (AUC)<br>**Stage and grade data for prostate cancer cases (n= 3 studies):** none reported data for clinically significant prostate cancer diagnoses at a PSA cut-off of ≥ 4 ng/mL. | patients. Significant limitations in study design and reference test reduces the certainty of this estimate. Very limited evidence for the performance of PSA in primary care, the healthcare setting where most PSA testing is performed. | Clinical significant prostate cancer was defined as Gleason<br>Grade Group ≥ 2<br>Heterogeneity was assessed for visually, using Forest plots of sensitivity and specificity.<br>Limitations:<br>None of the studies were assessed as having a low risk of bias with regards to the reference standard test, which was almost always a transrectal ultrasound-guided (TRUS) biopsy.<br>All included studies had a high risk of bias in at least one QUADAS domain.<br>Publication bias was not specifically mentioned/discussed.<br>No list of excluded studies. |
| **Paschen 2022**<br>PMID: 33961337 | evidence-based report → systematic review was performed (n= 9 RCTs)<br>Search: 1946 to May 2019<br>Belgium, Finland, Italy, Netherlands, Sweden, Switzerland, Spain<br>Language: English, German | To systematically assess the benefits and harms of population-based PSA screening and the potential net benefit to inform health policy decision-makers in Germany. | N= 285.000 men at risk of prostate cancer comparing PSA screening with no screening<br>Age: 55–70 years | PSA-screening | No screening | **Prostate cancer mortality - Screening vs. no screening**<br>(Total: n= 9 RCTs)<br>• IRR: 0.86 (95% CI 0.75–0.98)<br>subgroup analysis (PSA biopsy threshold) were notable for a test of interaction <0.001 and therefore suggestive of a subgroup effect favouring lower PSA threshold:<br><4 ng/mL (n= 4 RCTs):<br>• IRR: 0.68, 95% CI 0.51–0.89<br>≥4 ng/mL (n= 4 RCTs): | The benefits of PSA-based prostate cancer screening do not outweigh its harms. We failed to identify eligible screening studies of newer biomarkers, PSA derivatives or modern imaging modalities, which may alter the balance of benefit to harm. | Disclosures of Interest: none<br>Funding: Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL<br>a priori protocol (report plan; Commission No. S19-01)<br>Limitations:<br>High risk of bias for all nine RCTs.<br>Publication bias not mentioned explicitly. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Follow-up: between 11 and 20 years<br>1- | | | | | • IRR: 0.95, 95% CI 0.86–1.05)<br>All other secondary analyses failed to suggest any evidence of subgroup effects.<br>**Metastases (n= 4 RCTs):**<br>• pooled IRR: 0.67 (95% CI 0.58–0.78)<br>Pre-planned secondary analyses not possible. No eligible evidence for the outcomes health-related quality of life and adverse events.<br>**False positive results (n= 9 RCTs)**<br>• 68–82% of the positive screening results per screening round<br>• 4–19% of all screening participants<br>• 11–26% of all screening participants had at least one false-positive screening result after three or more screening rounds (double in studies with a PSA threshold of <4 ng/mL compared to studies with a PSA threshold of ≥4 ng/mL)<br>• No eligible evidence for the consequences of false-negative screening result<br>**Benefits of PSA Screening**<br>PSA reducing death from prostate cancer (in 1000 men over a *16-year period*):<br>• approx. 3 (95% CI 1–5)<br>Die from prostate cancer despite screening (in 1000 men)<br>• 6 (95% CI 5–8)<br>Progression to metastatic disease would be avoided (in 1000 men over a *12-year*) | | Included studies had methodological and clinical heterogeneity.<br>Small number of studies contributing to any of the analyses also limited the ability for secondary sensitivity and subgroup analyses.<br>Subgroup analyses regarding other variables were not possible (lack of established cut-offs, e.g. median follow-up times, and of appropriate data, e.g. time of recruitment to each trial: recruitment lasted several years in most trials and overlapped widely between trials.<br>Several sources of heterogeneity unknown before randomisation, such as adherence and biopsy rate, were not investigated in subgroup analyses.<br>No list of excluded studies. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • approx. 3 (95% CI: 2–4)<br>developing metastases despite screening (in 1000 men)<br>• 6 (95% CI: 5–7)<br><br>**Harms of PSA Screening**<br>Estimated risk of overdiagnosis:<br>• 35–60 in 1000 men.<br>False-positive PSA:<br>• 223–261 men per 1000 - at least one prostate biopsy<br>Biopsy complications:<br>• 5–6 men per 1000<br>(2% of biopsied men experienced biopsy c.) | | |
| **indirekte Evidenz** | | | | | | | | |
| **Matti 2022**<br>PMID: 34969631 | Systematic Review and Meta-analysis<br>n= 43 studies; majority were prospectice observational studies.<br>prosp. studies (n= 38); retros. studies (n= 4); cross-sec. study (n= 1)<br><br>Due to missing data, 6 studies | To systematically evaluates the evidence on ethnic differences in age-adjusted reference values of PSA. | 325.514 participants* / healthy men aged 40 to 79<br>*total sample size in all studies (n= 43), Age in the studies: 14 to 96 years; age group 40 to 79 included. | PSA testing method | | **Age-adjusted upper limits of PSA reference values (individual studies)**<br>men in their 40s:<br>• ranged from 1.23 to 4.78 ng/ml<br>men in their 70s:<br>• ranged from 3.39 and 15.45 ng/ml<br>age group 50 to 59 and 60 to 69:<br>• smallest reference value - n= 1 study: 2.07 and 2.82 ng/ml,<br>• greatest – n= 1 study of Black men in the USA: 6.5 and 11.3 ng/ml. | Moderate quality evidence suggest that upper PSA reference limits increased with age and significant ethnic differences were present. | conflict of interest: none<br>Funding: no affiliation or involvement in any organisation or entity with interst in the materials discussed in this manuscript<br>PROSPERO (CRD42021225027)<br>Limitations:<br>Included articles in the MA were very inconsistent in describing this area of the methodological sections.<br>Only studies that had reported the 95th |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | were not considered in the **quantitative synthesis→37 studies**<br><br>search: inception until December 2019<br><br>English language<br><br>USA, Japan, Netherlands, China, Singapore, Taiwan, Sweden, France, Germany, South Korea, Austria, New Zealand, Saudi Arabia, Turkey, India, Iran, Syria, Ireland, Nigeria (international)<br><br>3 | | | | | **Meta-Analysis** (n= 37 studies)<br>• $I^2$= 99.2%, P < .001<br>• Funnel plot and Egger's test: z = - 0.95, P = 0.341<br><br>Possible contributors to heterogeneity with significant effect:<br>• ethnicity<br>*Reported:* - residential heterogeneity (RH): 98.5 %, p < 0.001<br>*Grouped:* - RH: 98.6%, p= 0.008<br>• Age intervals<br>*5- and 10-y* - RH: 96.7%, p < 0.001<br>*10-y* - RH 96.7%, p < 0.001<br><br>Age-adjusted upper PSA reference with multivariable analysis: best model - "Grouped ethnicity" and "10-year age intervals":<br>• RH: $I^2$= 87 %, p < 0.001<br>*Aged 40-49 y.*<br>• All: PSA (ng/ml): 2.1(95% CI 1.9-2.3)<br>• Nigerian: PSA (ng/ml): 4.8 (95% CI 3.0-7.7)<br><br>*Aged 50-59 y.*<br>• All: PSA (ng/ml): 3.2 (95% CI 2.9-3.5)<br>• Nigerian: PSA (ng/ml): 5.5 (95% CI 3.4-8.7) | | percentile values for PSA in the analysis were included.<br><br>Majority of the included studies were not deemed to assume high methodological quality.<br><br>Despite addressing several relevant factors, the residual heterogeneity between the studies remained significantly high ($I^2$ = 87%) → other confounders beyond age and ethnicity, might have contributed to the observed differences in the PSA reference values.<br><br>Choice of study-design was presented but not explained.<br><br>Extremely short search strategy.<br><br>No list of excluded studies.<br><br>Publication bias was assessed by evaluating a funnel plot. No other bias was evaluated.<br><br>Supplement not available. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | *Aged 60-69 y.*<br>• All: PSA (ng/ml): 4.9 (95% CI 4.5-5.5)<br>• Nigerian: PSA (ng/ml): 8-9 (95% CI 6.1-16.7)<br>• Intern.: PSA (ng/ml): 4.0 (95% CI 2.4-6.6)<br>• Korean: PSA (ng/ml): 3.9 (95% CI 2.9-5.0)<br>• USA mix.: PSA (ng/ml): 6.6 (95% CI 4.0-11.0)<br>*Aged 70-79 y.*<br>• All: PSA (ng/ml): 6.5 (95% CI 5.8-7.2)<br>• Nigerian: PSA(ng/ml): not mentioned<br>• Internat. PSA: (ng/ml): 4.5 (95% CI 2.5-8.1)<br>USA mix.: PSA: (ng/ml): 8.8 (95% CI 5.1-15.2) | | |
| **Randomized Controlled Trials (RCTs)** | | | | | | | | |
| **Björnebo 2024**<br>PMID: 38648061 | open-label randomized clinical trial<br>Stockholm, Sweden<br>between April 2018 & December 2020<br>1- | To evaluate biomarker-based risk estimation (Stockholm3 risk scores or prostatespecific antigen [PSA] levels) with systematic biopsies vs an MRI-enhanced strategy (PSA levels and MRI with | 12.743 men with PSA ≥3 ng/mL<br>no history of PCa<br>Age: 50-74 yrs<br>median age [IQR]: 61 [55-67] yrs | **biomarker group**<br>PSA levels with systematic biopsies<br>n=5.134 | **MRI-enhanced group**<br>PSA levels & MRI with systematic & targeted biopsy<br>n=7.609 | **Biomarker-based group (PSA ≥3 ng/mL) vs. MRI-enhanced group (PSA ≥3 ng/mL)**<br>• Participants with elevated test results<br>Relative proportion: 0.96 (95% CI: 0.87-1.06)<br>• Biopsy procedures<br>Relative proportion: 1.92 (95% CI: 1.67-2.20)<br>• Benign biopsy results | The findings of this trial indicate that a biomarker-based risk prediction approach combining the Stockholm3 risk score with systematic biopsies is comparable with an MRI-enhanced strategy involving PSA levels and | Randomisation: 2:3 ratio<br>Assessment of the RoB:<br>no information on whether the allocation was concealed<br>no blinding of participants & personnel<br>no information on whether outcome assessment was blinded<br>other bias: The result is based on an intention-to-treat analysis |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | systematic and targeted biopsy) for the detection of clinically significant prostate cancer in a screening setting. | | | | Relative proportion: 3.66 (95% CI: 2.92-4.57)<br>• Gleason score 6 cancers<br>Relative proportion: 2.64 (95% CI: 1.80-3.86)<br>• **Gleason score ≥3 + 4 cancers (ITT):**<br>**Relative proportion: 0.82 (95% CI: 0.65-1.03)**<br>• **Gleason score ≥3 + 4 cancers (MBI)**<br>**Relative proportion: 0.83 (95% CI: 0.61-1.06)**<br>• **Gleason score ≥4 + 3 cancers**<br>**Relative proportion: 0.95 (95% CI: 0.65 to 1.39)**<br>• Referred for biopsy but no biopsy performed<br>Relative proportion: 8.73 (95% CI: 5.86-13.02)<br>• No. of biopsy cores, mean (SD)<br>Relative proportion: 0.34 (95% CI: 0.23-0.46)<br>• Postbiopsy hospitalizations<br>Relative proportion: 1.94 (95% CI: 0.94-3.99) | both systematic and targeted biopsies for detecting clinically significant prostate cancers as part of a screening program. Nevertheless, the biomarker based approach comes at the expense of more biopsy procedures and increased detection of less aggressive cancers. | Limitations:<br>potentially limited generalizability, as the study was conducted in Stockholm, Sweden, and a centralized review of radiological and pathological assessments was performed in addition to a homogeneous population<br>Conflicts of interest:<br>was described in detail in the study<br>Funding/Support and role of the sponsor:<br>was described in detail in the study |
| **Martin 2024**<br>PMID: 38581198 | cluster-randomized clinical trial (secondary analysis)<br>England & Wales<br>Participants were enrolled between January 2002 and January 2009 | This secondary analysis describes the effects of this single invitation to a PSA screening test, with subsequent diagnostic tests if the PSA level was 3.0 ng/mL or higher, on | 408.721 men<br>no history of PCa<br>Age: 50-69 yrs | single invitation for a PSA screening test with subsequent diagnostic tests if the PSA level was 3.0 ng/mL or higher<br>n=189.326 | standard practice (**no** invitation for a PSA screening)<br>n=219.395<br>Age, median (IQR): 58.6 yrs (54.3-63.5 yrs) | **median follow-up was 15.4 yrs** (IQR: 14.2-16.4; range: 12.2-19.2)<br>**PCa-Specific Mortality**<br>• IG: 1.199 PCa deaths; rate, per 1000 person-yrs: 0.47 (95% CI: 0.45-0.50)<br>• KG: 1.451 PCa deaths; rate, per 1000 person-yrs: 0.50 (95% CI: 0.48-0.53)<br>• RR: 0.92 (95% CI: 0.85-0.99); P=.03 | In this trial, a single invitation for PSA screening compared with standard practice without routine screening reduced prostate cancer deaths at a median follow-up of 15 years. However, the absolute | **Overall, 75.694 men (40 %) who were randomized to the IG underwent PSA testing. 6.855 (11%) had a PSA value between 3 and 19.9 ng/mL**<br>Limitations:<br>the screening intervention involved a single invitation for a PSA screening test, which is not typical of organized screening |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Final follow-up: March 2021<br><br>1- | the prespecified secondary outcome of prostate-cancer mortality at **15-year follow-up** compared with standard practice (no screening). | | Age, median (IQR): 58.5 yrs (54.3-63.5 yrs) | | <u>cumulative risks</u><br>• IG: 0.69% (95% CI: 0.65%-0.73%)<br>• KG: 0.78% (95%CI: 0.73%-0.82%)<br>• risk difference, percentage points: −0.09% (95% CI: −0.15% to −0.03%).; P=.02<br><br><u>instrumental variable analysis (for the effect of screening among men attending PSA testing clinics)</u><br><br>RR: 0.83 (95% CI: 0.68-1.00); P=.053<br><br>**<u>PCa Mortality by Age (IG vs KG)</u>**<br>• 50-54 yrs: Rate ratio 0.96 (95% CI: 0.76 to 1.22)<br>• 55-59 yrs: Rate ratio 0.92 (95% CI: 0.78 to 1.10)<br>• 60-64 yrs: Rate ratio 0.90 (95% CI: 0.77 to 1.04)<br>• 65 to ≥ 69 yrs: Rate ratio 0.98 (95% CI: 0.86 to 1.12)<br><br>**<u>PCa diagnoses</u>**<br>• IG: 12.013 PCa diagnoses; rate, per 1000 person-yrs: 4.88 (95% CI: 4.80-4.97)<br>• KG: 12.958 PCa diagnoses; rate, per 1000 person-yrs: 4.60 (95% CI: 4.52-4.68)<br>• RR: 1.06 (95% CI: 1.02-1.09); P=.001<br>• compared with the KG, IG men were a mean 1.22 yrs (95% CI: 1.02-1.42 yrs; P<.001) younger at PCa diagnosis<br><br><u>cumulative risk:</u><br>• IG: 7.08% (95% CI: 6.95% - 7.21%)<br>• KG: 6.94% (95% CI: 6.82% - 7.06%) | reduction in deaths was small. | programs; some advanced PCa that might have been identified in subsequent screening rounds were likely missed<br><br>NHS electronic records were used to identify PCa, resulting in missing data for clinical characteristics & possible delays in recording diagnoses<br><br>few Black men, who are at higher risk of PCa, were included<br><br><u>Assessment of the RoB</u><br><br>no concealment of allocations prior to assignment<br><br>no information on whether participants & personnel were blinded<br><br>no information on whether outcome assessment was blinded<br><br>**other bias: The result is based on an intention-to-treat analysis**<br><br><u>Conflicts of interest:</u><br><br>was described in detail in the study<br><br><u>Funding/Support and role of the sponsor:</u><br><br>was described in detail in the study |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • risk difference, percentage points: 0.14% (95% CI: −0.04% to 0.31%)<br>**Risks of PCa diagnosis**<br>• Differences in the risks of PCa diagnosis between IG & KG varied markedly during follow-up<br>Cumulative risk differences per 1000 men for the IG vs KG:<br>• 18 months: 12.23 (95% CI: 11.63-12.84)<br>• 10 yrs: 4.80 (95% CI: 3.53-6.07)<br>• 15 yrs: 1.38 (95% CI: −0.38 to 3.14)<br>• 18 yrs: 0.86 (95% CI: −1.80 to 3.53)<br>**Overall Survival**<br>• IG: 45.084 deaths; 23.2% (95%CI: 23.0%-23.4%)<br>• KG: 50.336 deaths; 23.3% (95% CI: 23.1%-23.5%)<br>• RR: 0.97 (95% CI: 0.94-1.01); P=.11<br>• other causes of death were similar between the 2 groups<br>**PCa Grade and Stage**<br>risk of diagnosis of low-grade PCa<br>• IG: 2.2%<br>• KG: 1.6%<br>• risk difference: 0.58 % (95% CI: 0.50%-0.67%)<br>risk of diagnosis of high-grade PCa<br>• IG: 1,2%<br>• KG: 1,3% | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • risk difference: −0.15% (95%CI: −0.22% to −0.08%)<br>• P<.001 for trend<br>risk of localized PCa<br>• IG: 3.6 %<br>• KG: 3.1 %<br>• risk difference: 0.56 % (95% CI: 0.44%-0.67%)<br>risk of advanced-stage tumor<br>• IG: 0.9 %<br>• KG: 1.1 %<br>• risk difference: −0.16 % (95% CI: −0.22% to −0.10 %)<br>• P<.001 for trend<br>**Results by Age**<br>• For the group aged 50-54 yrs compared with the group aged 65-69 yrs, the mean sojourn time was 12.1 yrs (95% CI: 12.1-12.2 years) vs 15.3 years (95% CI: 15.2-15.3 yrs)<br>• The mean probability of overdiagnosis in these groups was 9.2% (95% CI: 8.9%-9.4%) vs 20.8% (95% CI: 20.6%-21.0%) | | |
| **Nam 2022**<br>PMID: 36351725 | Phase III open-label randomised controlled trial<br>Canada<br>June 2016-estimated end: June 2020-06; due to COVID a premature end of the study (without clear end date) | To compare prostate cancer detection rates between patients undergoing serum prostate-specific antigen (PSA) vs magnetic resonance imaging (MRI) | n= 525 men 50 years of age and older with no history of PSA screening for ≥3 years, a negative digital rectal exam and no prior prostate biopsy. | PSA testing (Received allocated intervention n= 248 men)<br>(TRUS)-guided<br>prostate biopsy if PSA was | magnetic resonance imaging (MRI) (Received allocated intervention n= 246 men)<br>(end-of-study PSA) | *Clinically significant cancer: patients with a Gleason score of 7 or greater (ISUP grade group 2 and above).*<br>PSA arm - biparameteric prostate MRI (bpMRI): abnormal PSA: 48 patients; 28 (58%) agreed to a prostate biopsy.<br>MRI arm: PIRADS score of 4 or 5: 25 patients; 24 (96%) agreed to a biopsy. | Prostate MRI as a stand-alone screening test reduced the rate of prostate biopsy. The number of clinically significant cancers detected was higher in the MRI arm, but this | Competing interests: None declared<br>Funding: This study was supported by the Sunnybrook Foundation (grant number not applicable) and the Ajmera Family Chair in Urologic Oncology awarded to RKN (grant number not applicable). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1+ | for prostate cancer screening | | ≥2.6 ng/mL (PSA arm) or if they had a PIRADS score of 4 or 5 (MRI arm)<br><br>mean age: 67.5±7.8<br><br>median PSA level: 1.26 ng/mL (IQR 0.72–2.16 ng/mL) | Mean age:<br><br>67.7±7.3<br><br>PIRADS score - most patients: 1, 2 or 3 (n=221, 89.8%). | **Relative Risk (RR) for MRI to recommend a prostate biopsy vs. PSA: 0.52 (95% CI 0.33 to 0.82, p=0.005).**<br><br>RR for detecting cancer and clinically significant with MRI compared with PSA: 1.89 (95% CI 0.82 to 4.38, p=0.14) and 2.77 (95% CI 0.89 to 8.59, p=0.07), respectively.<br><br>Positive predictive value of PSA vs. MRI on per protocol: (8/28 (28.6%) vs 15/24 (62.5%), p=0.019)<br><br>• *intention-to-treat analysis* (8/48 (16.7%) vs 15/25 (60.0%), p<0.001)<br><br>Proportion of patients diagnosed with prostate cancer (ISUP grade group 2 or higher disease) of MRI arm vs. PSA arm: (73.3% vs 50.0%)<br><br>**Distribution of PSA categories by MRI PIRADS scores:**<br><br>• normal PSA level (<2.6 ng/mL): *PIRADS score 4 or 5 lesion*: 13.3%<br><br>• abnormal PSA: 61.8% patients with a PIRADS score of 1–3 (p<0.002)<br><br>PSA <2.6 ng/mL and a PIRADS score of 4 or 5:<br><br>• *cancer*: 3 of 11 patients (27%)<br><br>• *Gleason score 7*: 2 patients had and the other<br><br>• *Gleason score 6*: the remaining patients<br><br>MRI as reference to undergo a prostate biopsy:<br><br>• RR of PSA potentially missing a prostate cancer: 1.69 (95% CI 1.6 to 10.4) | did not reach statistical significance. More patients were willing to follow recommendations for prostate biopsy based on MRI results. | Trial registration: number NCT02799303<br><br>Limitations:<br><br>Due to early termination (COVID): difficulties accessing MRI resources and PSA follow-up data due to resource limitations and patient reluctance during the COVID-19 pandemic; as a result the study was underpowered.<br><br>Conduct of the trial at a single centre and the higher drop-out rate seen in the PSA arm.<br><br>Blinding was not possible.<br><br>Patients in the MRI arm did not have a PSA test at the time of randomisation. Thus, the potential bias introduced with a PSA test with the MRI could have led to violations in the study protocol with misleading results. End-of-study PSA tests among patients in the MRI clearly showed how PSA levels could have affected biopsy and cancer detection rates. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • RR of unnecessary biopsy based on PSA: 2.40 (95% CI 1.4 to 4.1) | | |

**Abbreviations**
AIC= Akaike Information Criterium
AUC= Area under the curve
bpMRI= biparameteric prostate MRI ()
CLIA = chemiluminescent immunoassay
DOR= Diagnostic odds ratio
DRE = digital rectal examination
ECLIA = electro-chemiluminescent immunoassay
ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay
FIA = fluorescence immunoassay
HSROC= Hierarchical summary receiver operator curve
HoLEP= Holmium laser enucleation of the prostate
IG=Interventionsgruppe
IRMA = immune-radiometric assay
KG= Kontrollgruppe
LUTS = lower urinary tract symptoms
MAS = magnetic separation assay
MEIA = microparticle enzyme immunoassay
MRI= magnetic resonance imaging
NLR= Negative likelihood ratios
PCa= prostate cancer
PLR= Positive likelihood ratios
PSA= prostate-specific antigen
PSAV= Prostate-specific antigen velocity
PSAD = PSA density
RH= Residential Heterogeneity
RR= Relative Risk
TRUS = trans rectal ultrasound
yrs=years

## *30. Welchen Stellenwert hat die digitale rektale Untersuchung im Screening?*

Population: Gesunde (differenziert nach Risikofaktoren/Alter)
Endpunkte: CSS; Therapiebeginn: metastasierte Erkrankung; QoL; Detektion von PCa (klinisch signifikant ab ISUP 2/nicht-signifikant = ISUP 1)
Intervention: DRU
Vergleich: kein DRU/PSA (Geschwindigkeit, Dichte)

Die Literatursuche ergab ein aktuelles systematisches Review mit Metaanalyse (Suchdatum: August 2023). In das Review wurden 5 Beobachtungsstudien und 3 RCTs eingeschlossen. Verglichen wurden die DRU und das PSA-Testung mit den Endpunkten positiv prädiktiver Wert und Krebsdetektionsrate. Klinisch signifikanter PCa wurde in der Studie nicht definiert und aufgrund fehlender Daten konnte hierfür auch keine separate Analyse durchgeführt werden.

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Matsukawa 2024<br><br>PMID: 38182488 | Systematic Review and Meta-analysis<br><br>n= 8 studies<br><br>• 3 RCTs<br><br>• 5 observational studies<br><br>Search: performed in August 2023 - no language or publication period limitations<br><br>UK, USA, Netherlands, Australia, Canada, Brazil<br><br>2+ (overall results), 1+ (only RCTs | To identify prospective studies simultaneously investigating the diagnostic performance of DRE and PSA for PCa screening. | n= 85.738 men<br><br>Age range: 45 to 98 yr | DRE-screening | PSA testing | **Pooled positive predictive value (PPV)** (n=8 studies)<br><br>*random effects*<br><br>• DRE: 0.21 (95% confidence interval [CI] 0.13–0.33)<br><br>• PSA: 0.22 (95% CI 0.15–0.30)<br><br>• Combination DRE and PSA: 0.19 (95% CI 0.13–0.26)<br><br>**Pooled cancer detection rate (CDR)** (n= 8 studies):<br><br>*random effects*<br><br>• DRE: 0.01 (95% CI 0.01–0.02)<br><br>• PSA: 0.03 (95% CI 0.02–0.03)<br><br>• Combination of DRE and PSA: 0.03 (95% CI 0.02–0.04)<br><br>**Comparison of PPV and CDR**<br><br>DRE vs. PSA | This systematic review and meta-analysis indicates that both as an independent test and as a supplementary measure to PSA for PCa detection, DRE exhibits a notably low diagnostic value. Collective findings from the included studies suggest that, in the absence of clinical symptoms and signs, DRE could be potentially omitted from PCa screening and early detection strategies. | Conflict of interests/financial disclosures: Akihiro Matsukawa certifies that all conflicts of interest, including specific financial interests and relationships and affiliations relevant to the subject matter or materials discussed in the manuscript […]<br><br>Funding/Support and role of the sponsor: None<br><br>Study protocol: PROSPERO (CRD42023446940)<br><br>Clinical significant PCa was not defined.<br><br>RoB of the included studies<br><br>• RCTs (n=3): low<br><br>• observational studies (n=3): low<br><br>• observational studies (n=3): moderate |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (sensitivity analysis) | | | | | • PPV: p= 0.9;<br>• CDR: p < 0.01<br><br>DRE vs. DRE + PSA<br>• PPV: p= 0.7;<br>• CDR < 0.01<br><br>PSA vs. DRE + PSA<br>• PPV: p= 0.5;<br>• CDR: p= 0.5<br><br>**Sensitivity analysis**<br>(only RCTs)<br>*random effects*<br>PPV of DRE: 0.17 (95% CI 0.09, 0.31)<br><br>CDR of DRE: 0.01 (95% CI 0.01, 0.02)<br><br>PPV of PSA: 0.21 (95% CI 0.15, 0.29)<br>CDR of PSA: 0.02 (95% CI 0.01, 0.04)<br>PPV of the combination of DRE and PSA: 0.16 (95% CI 0.11, 0.23)<br>CDR of the combination of DRE and PSA: 0.03 (95% CI 0.02, 0.04) | | Limitations:<br>Significant heterogeneity among the studies for DRE (PPV und CDR).<br><br>Variations in patient characteristics (i.e. age, PSA, not entirely representative cohort of community-based populations, particularly.<br><br>Varying definitions of suspicious or abnormal DRE findings, thresholds for elevated PSA, and the biopsy method (i. e, sextant biopsy, targeted biopsy) differed to some degree across the studies.<br><br>Sensitivity and subgroup analysis was conducted but heterogeneity regarding biopsy compliance was present in every pattern examined (Supplementary Figure 3).<br><br>Owing to the absence of key information (see above) in many studies, a meta-regression analysis to further investigate the sources of heterogeneity was not proceeded.<br><br>Absence of certain data precluded from performing analyses of the PPV and CDR specific to clinically significant PCa. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | No list of excluded studies! |

**Abbreviations**

| | |
|---|---|
| CDR | cancer detection rate |
| DRE | Digital Rectal examination |
| PCa | Prostate Cancer |
| PPV | Positive predictive value |
| PSA | Prostate-Specific Antigen |
| RE | random effects |

## *31. Welchen Stellenwert haben Serum- und Urinmarker im Screening?*

**Population:** Gesunde (differenziert nach Risikofaktoren/Alter)
**Endpunkte:** CSS; QoL; Therapiebeginn: metastasierte Erkrankung; Detektion von PCa (klinisch signifikant ab ISUP 2/nicht-signifikant = ISUP 1)
**Intervention:** Marker
**Vergleich:** PSA (Geschwindigkeit, Dichte)

Das Screening ergab für diese Schlüsselfrage eine systematische Übersichtsarbeit mit Netzwerk-Meta-Analyse, bestehend aus Kohortenstudien. Es wurden ausschließlich Urinmarker untersucht. Des Weiteren wurde eine Zusatzstudie einer RCT inkludiert. Diese untersuchte einen blutbasierten Biomarker.

| Referenz | Studien-charakteristika/ LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Systematic Reviews** | | | | | | | | |
| **Wang 2022**<br><br>PMID: 36457516 | Systematic Review & Network Meta-Analysis<br><br>n=16 studies: published between 2004 & 2021<br><br>Study design: n=1 retrospective n=15 prospective<br><br>Study locations: USA, Austria, Netherlands, France, China, Chile, Canada, Italy, Spain<br><br>Seach date: until June 2022<br><br>**LoE: 2+** | The purpose of this study was to conduct a network meta-analysis comparing the diagnostic value of different urinary markers (Progensa Prostate Cancer Antigen 3; SelectMDx; ExoDx Prostate Intelliscore; Mi-ProstateScore) for prostate cancer. | • 9.952 patients<br>• Men with elevated PSA levels or abnormal DRE scheduled for prostate biopsy, to provide post-urine or direct urine samples after DRE but before biopsy<br>• no history of PCa<br>• Not taking any medication that affects the PSA levels<br>• no previous prostatectomy<br><br>Sample size: 45-721 patients<br><br>Age: between 33 & 90 yrs | • PCA3 (n=10 studies)<br>• SelectMDx (n=3 studies)<br>• MIPS (n=2 studies)<br>• EPI (n=1 study) | • serum PSA | **Sensitivity**<br><br>• PSA vs. MIPS MD=0.09 (95% CI: 0.40, 0.21)<br><br>• PSA vs. SelectMDx MD=0.04 (95% CI: 0.34, 0.25)<br><br>• PSA vs. EPI MD=0.00 (95% CI: 0.47, 0.47)<br><br>• PSA vs. PCA3 MD= -0.01 (95%CI: -0.15, 0.13)<br><br>**SUCRA**<br>• **MIPS** 67,1 %<br>• **SelectMDx** 54,4 %<br>• **EPI** 45,6 %<br><br>**Specificity**<br><br>• PSA vs. SelectMDx MD=0.49 (95%CI: -0.00, 0.99)<br><br>• PSA vs. MIPS MD=0.27 (95%CI: -0.22, 0.75)<br><br>• PSA vs. EPI MD=0.19 (95%CI: -0.57, 0.95)<br><br>• PSA vs. PCA3 MD=0.22 (95%CI: -0.01, 0.45) | The results showed that the sensitivity of SelectMDx, MIPS, Specificity, positive predictive value, negative predictive value & accuracy are good, and it can be used as the most suitable urine marker for PCa screening & diagnosis. | **Quality assessment:**<br>QUADAS-2: The overall quality of the article is satisfactory.<br><br>**Limitations:**<br>• there are few literatures included in some urine markers (e.g. there is only one literature about ExoDx Prostate Intelliscore, which has a certain degree of bias)<br><br>• some results show an obvious heterogeneity, which could be due to different methods of urine collection and sample processing<br><br>• some studies did not report the required outcome indicators in detail, but were estimated based on known variables, which may have had a certain impact on the |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **SUCRA**<br>• **SelectMDx** 85.2%<br>• **MIPS** 56.5%<br>• **PCA3** 51.5%<br>• **EPI** 45.0%<br>• **PSA** 11.8%<br><br>**PPV**<br><br>• SelectMDx vs. PSA<br>MD=0.27 (95% CI: 0.05, 0.48)<br><br>• PCA3 vs. PSA<br>MD=0.13 (95%CI: 0.03, 0.23)<br><br>• MIPS vs. PSA<br>MD=0.14 (95%CI: -0.08, 0.36)<br><br>• EPI vs. PSA<br>MD=0.07 (95%CI: -0.28, 0.42)<br><br>**SUCRA**<br>• **SelectMDx** 88.3%<br>• **MIPS** 57.1%<br>• **PCA3** 54.4%<br>• **EPI** 38.2%<br>• **PSA** 12.0%<br><br>**NPV**<br><br>• PSA vs. MIPS<br>MD=0.11 (95% CI: -0.04, 0.26)<br><br>• PSA vs. EPI<br>MD=0.13 (95%CI: -0.11, 0.37)<br><br>• PSA vs. SelectMDx<br>MD=0.13 (95%CI: -0.11, 0.37)<br><br>• PCA3 vs. PSA<br>MD=0.07 (95%CI: 0.00, 0.14)<br><br>**SUCRA**<br>• **EPI** 68.0%<br>• **MIPS** 67.9% | | ranking of the final diagnostic performance<br><br>• the inconsistency of the cutoff values of urine markers such as PCA3 and PSA in the included literature may have a selection bias to a certain extent.<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• study protocol did not include a plan to investigate the causes of heterogeneity<br><br>• no comprehensive literature search strategy (searched trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br><br>• no list of excluded studies<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>Science & Technology Foundation of Guizhou Provincial Health Commission (Reference number: Gzwkj2023-373). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • **PCA3** 53.0%<br>• **SelectMDx** 51.6%<br>• **PSA** 9.6%<br><br>**Accuracy**<br><br>• PSA vs. SelectMDx<br>MD=0.49 (95%CI: 0.28, 0.70)<br><br>• PSA vs. MIPS<br>MD=0.40 (95%CI: 0.18, 0.61)<br><br>• PSA vs. PCA3<br>MD=0.26 (95%CI: 0.16, 0.36)<br><br>• EPI vs. PSA<br>MD=0.19 (95%CI: -0.15, 0.53)<br><br>**SUCRA**<br>• **SelectMDx** 97.1%<br>• **MIPS** 74.3%<br>• **PCA3** 44.6%<br>• **EPI** 35.8%<br>• **PSA** 3.6% | | |
| **RCTs** | | | | | | | | |
| **Josefsson 2024**<br><br>PMID: 38772787 | Auxiliary study of the randomised GÖTEBORG-2 trial<br><br>Invitations to the trial began on September 1, 2015, and randomization ended in January 2020<br><br>Study location: Sweden<br><br>**LoE: 1-** | We investigated whether the use of 4Kscore as a reflex text after an elevated PSA level, but before referral to MRI, would reduce the burden of further diagnostic workup and overdiagnosis of low-grade prostate cancer without delaying the diagnosis of an undue number of intermediate- | n=571 men with PSA ≥3.0 ng/ml and evaluable MRI<br><br>Age, median (IQR):<br>59 yrs (56, 61) | PSA >3.0 ng/ml and 4Kscore >7.5% | PSA >3.0 ng/ml | **4Kscore cutoffs**<br>• 23% (130/571) had a score of <5%<br>• 18% (103/571) had a score between 5% and 7.5%<br>• 12% (69/571) had a score between 7.5% and 10%<br>• 47% (269/571) had a score of >10%<br><br>**Intermediate- to high-grade PCa (ISUP >2) using a 4Kscore cutoff of > 7.5%**<br>PPV: 15% (95% CI: 12–20%)<br>NPV: 99% (95% CI: 97–100%)<br>Sensitivity: 96% (95% CI: 87–99 %)<br>Specificity: 45% (95% CI: 40–49%) | Including 4Kscore as a reflex test for men with elevated PSA would importantly reduce the need for MRI and biopsy, leading to decreased overdiagnosis of low-grade cancer at the cost of delaying diagnosis of intermediate-grade PCa in only a few men. | **Limitations:**<br>• Men were asked to participate based on the availability of a study nurse to also collect blood samples for this study, limiting the inclusion but reasonably maintaining a random selection of participants.<br>• The present study design cannot determine the optimal PSA threshold for adding 4Kscore. It is well known that clinically significant cancers are present, |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | or high-grade cancers. | | | | • The performance of 4Kscore was better for intermediate- to high-grade cancer than for any-grade cancer.<br><br>• Using a 4Kscore cutoff of ≥7.5%:<br>- estimated number of avoided MRI scans: 408 (41%) per 1000 men with elevated PSA, and 95 (28%) avoided biopsies<br>• - diagnosis of low-grade cancers (ISUP 1) would have been reduced by 23 (23%) cases.<br><br>• The AUC for the 4Kscore as a reflex test before MRI was calculated to be 0.84 (95% CI 0.79–0.89) for intermediate- to high-grade prostate cancer and 0.75 (95% CI 0.70–0.80) for any-grade cancer. | | as well as PSA levels of <3.0 ng/ml.<br>• The 4Kscore measurements were performed blinded to outcome using cryopreserved blood obtained at MRI and separate from the PSA at screening. Theoretically, the results could be different when 4Kscore is measured as a reflex test using the same blood sample as the primary screening test (PSA), although this is not likely.<br><br>Assessment of the RoB<br>• Random sequence generation not clearly described<br>• allocation to interventions: method of concealment is not described in sufficient detail<br>• no blinding of the author team regarding the allocated interventions<br>• insufficient information on whether participants were blinded<br><br>**Conflicts of interest:** was described in detail in the study<br>**Funding/Support and role of the sponsor:** Karin & Christer Johansson's |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Foundation, the Swedish Cancer Society, the County Council for West Sweden, the Swedish Research Council, the Swedish Prostate Cancer Foundation, and Knut & Alice Wallenberg Foundation (Andreas Josefsson). The authors' work on this paper was supported by a National Institutes of Health (NIH)/National Cancer Institute (NCI). The work of Sigrid V. Carlsson, Andrew Vickers, and Hans Lilja in this study were supported in part by a Cancer Center Support Grant from the NIH/NCI made to Memorial Sloan Kettering Cancer Center .Hans Lilja was also supported in part by an NIH/NCI grant to Dr. R. Klein and a Swedish Cancer Society grant. |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| **DRE** | **digital rectal examination** |
| **EPI** | **ExoDx Prostate Intelliscore** |
| **ISUP** | **International Society of Urological Pathology** |
| **IQR** | **interquartile range** |
| **MIPS** | **Mi-ProstateScore** |
| **MRI** | **magnetic resonance imaging** |
| **NPV** | **negative predictive value** |
| **PCa** | **prostate cancer** |
| **PCA3** | **Prostate Cancer Antigen 3** |
| **PPV** | **positive predictive value** |
| **PSA** | **prostate-specific antigen** |
| **QUADAS-2** | **Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2** |
| **RoB** | **risk of bias** |
| **SUCRA** | **Surface Under the Cumulative Ranking Curve** |

| | |
|---|---|
| **yrs** | **years** |

## 5. Pathologie

### *32. Welchen diagnostischen Wert haben folgende Marker zur Sicherung des prostatischen Ursprungs einer Metataste: PSA, PSAP, PSMA, ERG, NKX3.1, AR, HOXb13, Prostein?*

P Patienten mit Metastasen
I Biopsie/Resektion (s. Liste)
C -
O korrekte Diagnose (gesichert durch Biopsie/Immunhistochemisches Panel)

**Ergebnis:** Zur Fragestellung konnte keine systematische Übersichtsarbeit gefunden werden. Zwei Übersichtsarbeiten, welche sich auf Prostatakarzinompatienten ohne Metastasen bezogen, wurden als indirekte Evidenz eingeschlossen, da sie Aussagen zur diagnostischen Genauigkeit der vorab definierten Marker tätigten. Beide Studien schlussfolgerten, dass anhand eines Markers keine sichere Diagnose fürs Prostatakarzinom gestellt werden kann.

| Referenz | Studien-charakteristika/ LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Marker | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***indirekte Evidenz*** | | | | | | | |
| Carneiro, 2018<br><br>PMID: 30280090 | Systematic Review<br><br>n=42 studies<br>• Ki-67 and p53 (n=9)<br>• MYC (n=3)<br>• PTEN (n=15)<br>• ERG (n=17)<br>*2 studies concerned more than one marker*<br><br>Search date: July 1966-2017<br><br>LoE: 3 | We systematically<br>reviewed articles that assessed the role of Ki-67, p53, PTEN, MYC, and ERG in prostate<br>cancer. | patients with non-metastatic PCa<br><br>None of these patients were submitted to radiotherapy<br>or hormonal therapy before biopsy or prostatectomy. | • Ki-67<br>• p53<br>• PTEN<br>• MYC<br>• ERG | **Diagnosis**<br>• IHC is complimentary in case of doubt, but its interpretation should always be evaluated in conjunction with histomorphology.<br>• None of the IHQ markers used with a diagnostic purpose (p63, high molecular weight keratins, racemase and ERG) are specific and/or sensitive enough to classify a case as benign or malignant. | Diagnostically, no single IHC marker was able to define a tumor as benign or malignant. | AMSTAR 2<br>no a priori protocol, search only in one database, no exclusion list of studies, no study selection and data extraction in duplicate, study design of the included studies was not reported<br><br>RoB of included studies<br>not determined |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Conflict of Interest: none<br><br>Funding: not reported |
| Yao, 2014<br><br>PMID: 24142545 | Systematic Review with meta-analysis<br><br>n=32 diagnostic studies<br><br>Search date: July 2013<br><br>America, Canada, China, France, Germany, Greece, Japan, Netherlands, Portugal<br><br>LoE: 2+ | We performed a meta-analysis to consolidate current evidence regarding the use of TMPRSS2:ERG detection assays to diagnose PCa. | n=4961 persons<br><br>Median age: 65 y<br><br>Median PSA: 6.4 ng/ml<br><br>samples:<br>• urine (n=13 studies)<br>• needle biopsy (n=5 studies)<br>• surgery/prostatectomy (n=14 studies) | TMPRSS2:ERG | **Subgroup analyses of diagnostic accuracy**<br><br>Prostatectomy specimens (n=14 studies)<br>• Sensitivity: 49.4 % (46.7 to 52.2 %; I2=93.6 %)<br>• Specificity: 99.6 % (98.9 to 99.9 %; I2=0)<br>• Positive likelihood ratio: 35.81 (18.69 to 68.59; I2=0)<br>• Negative likelihood ratio: 0.39 (0.31 to 0.50; I2=94.0 %)<br><br>Needle biopsy tissue (n=5 studies)<br>• Sensitivity: (42.8 to 51.9 %; I2=52.6 %)<br>• Specificity: (94.0 to 97.9 %; I2=15.0 %)<br>• Positive likelihood ratio: 11.71 (7.12 to 19.27; I2=0)<br>• Negative likelihood ratio: 0.55 (0.49 to 0.62; I2=37.1 %) | TMPRSS2:ERG may not be used as first-line screening test. Due to the<br><br>high specificity, TMPRSS2:ERG detection maybe can serve as a quick and noninvasive method for confirming<br><br>prostate cancer diagnosis. | very high heterogeneity in the results of the meta-analysis<br><br>AMSTAR 2<br><br>no a priori protocol, no exclusion list of studies<br><br>RoB of included studies<br><br>QUADAS score of 9 to 14.19<br><br>most risk of bias:<br>• representative spectrum<br>• description of selection criteria and relevant clinical information |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Conflict of Interest: not reported<br><br>Funding: not reported |

**Abbreviation**

| | |
|---|---|
| IHC | Immunhistochemical |
| LoE | Level of Evidence |
| PCa | Prostate Cancer |
| PSA | Prostate-Specific Antigen |
| y | years |

## *33. Gibt es prognostische Marker (Immunhistochemische Marker (ki67, pten, erg), molekulare Test (PROLARIS, DECIPHER und onkotypdx/GPS)), die eine Active Surveillance-Strategie unterstützen?*

P Patienten mit ProstataCa und positiver Biopsie
I siehe definierte Marker/Tests am Biopsat
C konventionelle Histologie
O Progress, Metastaste oder Tod

**Ergebnis:** Die Literaturrecherche ergab zwei systematische Übersichtsarbeiten. Die aktuelle Arbeit von Sood 2024 befasste sich in Bezug auf Active Surveillance mit Oncotype Dx und Decipher GC. Die ältere Arbeit von Chu 2018 reviewte eine Vielzahl von immunhistochemischen Markern und molekularen Tests. Die methodische Qualität dieser Übersichtsarbeit ist jedoch deutlich niedriger als die der Arbeit von Sood 2024 (s. methodische Bemerkungen).

| Referenz | Studien-charakteristika/ LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Marker | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sood, 2024<br><br>PMID: 37423774 | Systematic Review<br><br>Search date: 2010-2022<br><br>n=130 studies on PET imaging use in risk stratification PCa<br>*(results not extracted)*<br><br>n=18 studies on biomarker use in risk stratification of PCa (12026 patients)<br><br>LoE: 2+ | An in-depth<br>appraisal of the current literature on the utility of PET scanning<br>and tumor molecular testing in improving risk stratification<br>and patient outcomes (wherever available) across<br>the PCa disease spectrum. | patients with primary or relapsed PCa<br><br>molecular<br>testing<br>• biopsy (n=9 studies)<br>• radicale prostatectomy (n=9 studies)<br><br>Focus:<br>• pre-radical therapy (n=9 studies)<br>• post-radical therapy (n=4 studies)<br>• BCF (n=5 studies) | • Decipher (n=13 studies)<br>• Prolaris (n=2 studies)<br>• Oncotype Dx (n=4 studies) | **Utility of molecular tests in risk stratification of pretherapy primary PCa patients and guiding radical treatment versus monitoring**<br>in the pretherapy setting, molecular tests seemed to help navigate the decision between radical therapy and monitoring<br><br><u>Oncotype Dx</u><br>• shift toward decreased utilization of active surveillance, by 39%, majority of patients yielded a risk score worse than the clinical classification (n=1 RCT)<br>• a low-risk genomic score was associated with increased acceptance of active surveillance (76%) in patients with NCCN low- and favorable intermediate-risk compared with those not getting tested (58%) (n=1 prospective study)<br><br>**Utility of molecular tests in risk stratification of post-RP primary PCa patients and guiding adjuvant treatment**<br><u>Decipher GC</u> (n=prospective study) | Both PSMA PET imaging and tumor molecular profiling provide actionable<br>information in the management of men with primary PCa and those with biochemical failure. | <u>AMSTAR 2</u><br>no a priori protocol, no exclusion list of studies, no data extraction in duplicate, RoB not discussed in detail<br><u>RoB of included studies</u><br>Quality of included studies varied<br>widely and was overall moderate.<br><br><u>Conflict of Interest</u>: none |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | • changed management in 39%<br>• For the low- and intermediate-genomic-risk patients, all were recommended surveillance with sRT as needed, 2-y BCF: 3% (observarion) vs. 0.5 (adjuvant RT) p=0.77 | | Funding: none |
| Chu, 2018<br><br>PMID: 29141559 | Systematic Review<br><br>Search date: April 2015<br><br>n=53 experimental and observational studies<br><br>LoE: 3 | To review primary evidence on genetic and immunohistochemical biomarkers, and their role on<br>patient selection and risk stratification for men on active surveillance for prostate cancer. | patients with low-risk prostate cancer | • Oncotype DX Genomic Prostate Score<br>• TMPRSS2-ERG<br>• Prolaris Cell Cycle Progression Score<br>• Decipher Prostate Cancer Classifier Test<br>• MicroRNAs – miR-19, 345 and 519c-5p<br>• Immunohistochemistry (KI67, AZGP1, MUCI, NKX3.1, p53, PTEN)<br>• Nuclear Morphology<br>• Circulating Tumour Cells<br>• Exosome | *Results reported only for the selected markers (see question)*<br>**Oncotype DX GPS**<br>Pro<br>• Validated in men suitable for active surveillance<br>• GPS increase predicts high-grade, non-organ confined disease at radical prostatectomy<br>Cons<br>• Dependent on biopsy sampling Score thresholds to be determined<br>• Expensive<br>**TMPRSS2-ERG**<br>Pro<br>• Association with progression and upstaging seen men suitable for active surveillance<br>Cons<br>• Mixed results with other negative studies<br>• Small, single institution cohorts<br>**Prolaris**<br>Pro<br>• Demonstrated ability to predict death from prostate cancer, and BCR post radical prostatectomy<br>Cons | In this review of genetic and histopathological markers, PHI<br>and Oncotype DX, were identified to currently hold greatest potential<br>benefit to aid selection of men for active surveillance. | AMSTAR 2<br>no a priori protocol, search only in one database, no exclusion list of studies, no study selection and data extraction in duplicate, study characteristics of the included studies was not reported, RoB not discussed in detail<br>RoB of included studies<br>not determined<br>Conflict of Interest: none<br>Funding: not reported |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | • Not validated in active surveillance cohort<br>• Dependent on biopsy sampling<br>• Expensive<br><br>**Ki67 &BUBR1**<br><u>Pro</u><br>• Correlation with high Gleason score. Good specificity to predict clinically insignificant (Epstein) disease<br><u>Cons</u><br>• Small series (n<100)<br>• Not validated in active surveillance cohort<br>• Ki67 labelling index has significant intra/ interobserver variability | | |

**Abbreviation**

| | |
|---|---|
| BCF | Biochemical Failure |
| LoE | Level of Evidence |
| PCa | Prostate Cancer |
| PET | Positron Emission Tomographie |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RoB | Risk of Bias |
| RP | Radical Prostatectomy |
| RT | Radiotherapy |
| sRT | salvage Radiotherapy |
| y | years |

## *34. Gibt es prognostische Marker (Immunhistochemische Marker (ki67, pten, erg), molekulare Test (PROLARIS, DECIPHER und onkotypdx/GPS)), die eine adjuvante Strahlentherapie unterstützen?*

P Patienten mit ProstataCa im Ektomiepräperat
I siehe definierte Marker/Tests am Biopsat
C konventionelle Histologie
O Progress, Metastaste oder Tod

**Ergebnis:** Die Literaturrecherche ergab zwei systematische Übersichtsarbeiten. Die aktuelle Arbeit von Sood 2024 befasste sich in Bezug auf eine adjuvante Strahlentherapie mit Decipher GC. Die ältere Arbeit von Olleik 2018 reviewte eine Vielzahl von immunhistochemischen Markern und molekularer Tests. Ergänzend zur aktuelleren Arbeit von Sood 2024 wurden die Ergebnisse zum Oncotype Dx dargestellt.

| Referenz | Studien-charakteristika/ LoE | Studienziel | Patientenmerk-male | Marker | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sood, 2024<br><br>PMID: 37423774 | Systematic Review<br><br>Search date: 2010-2022<br><br>n=130 studies on PET imaging use in risk stratification PCa<br>*(results not extracted)*<br><br>n=18 studies on biomarker use in risk stratification of PCa (12026 patients)<br><br>LoE: 2+ | An in-depth<br>appraisal of the current literature on the utility of PET scanning<br>and tumor molecular testing in improving risk stratification<br>and patient outcomes (wherever available) across<br>the PCa disease spectrum. | patients with primary or relapsed PCa<br><br>molecular<br>testing<br>• biopsy (n=9 studies)<br>• radicale prostatectomy (n=9 studies)<br>Focus:<br>• pre-radical therapy (n=9 studies)<br>• post-radical therapy (n=4 studies)<br>• BCF (n=5 studies) | • Decipher (n=13 studies)<br>• Prolaris (n=2 studies)<br>• Oncotype Dx (n=4 studies) | **Utility of molecular tests in risk stratification of post-RP primary PCa patients and guiding adjuvant treatment**<br>Decipher GC (n=1 prospective study)<br>• changed management in 39%<br>• Patients with a high genomic risk (Decipher GC score >0.60) were recommended adjuvant RT, 2-y BCF: 3% (followed recommendation) vs. 25% (followed not), p=0.01<br>• For the low- and intermediate-genomic-risk patients, all were recommended surveillance with sRT as needed, 2-y BCF: 3% (observarion) vs. 0.5 (adjuvant RT) p=0.77<br><br>**Biomarkers in BCF PCa and guiding salvage treatment**<br>Decipher GC<br>• patients with an intermediate- or a high-genomic risk score (Decipher GC score ≥0.40): 8 y cumulative metastatic disease rates: 3% (early sRT, PSA ≤0.2 ng/ml) vs. 23% (those who did not). These rates were no different in patients with a low genomic- | Both PSMA PET imaging and tumor molecular profiling provide actionable<br>information in the management of men with primary PCa and those with biochemical failure. | AMSTAR 2<br>no a priori protocol, no exclusion list of studies, no data extraction in duplicate, RoB not discussed in detail<br>RoB of included studies<br>Quality of included studies varied<br>widely and was overall moderate.<br><br>Conflict of Interest: none<br><br>Funding: none |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | risk score with the use of early sRT. (n=1 retrospective study)<br>• low-genomic-risk scores: there was minimal benefit from additional hormonal therapy alongside early sRT (0.4% reduction in metastasis at 12 y)<br>patients with intermediate- or high-genomic-risk scores (Decipher GC score ≥0.45): the effect was substantial, with 11.2% reduction in the 12-yr metastasis rate by the addition of hormonal therapy to early sRT | | |
| Olleik, 2018<br><br>PMID: 30442734 | Systematic Review<br><br>Search date: February 24, 2017<br><br>n=46 articles<br><br>LoE: 2++ | This systematic review assesses newly developed tests and interventions with high evidence of clinical utility that might be adopted in clinical practice during PCa management before initial and repeat biopsy, after positive biopsy, and after radical treatment. | • men suspected of having PCa<br>• patients with previous positive biopsy results | • 4Kscore PCa Test<br>• Prostate Health Index<br>• Progensa PCA3 Assay<br>• ConfirmMDx<br>• MRI<br>• Prolaris<br>• ProMark<br>• OncotypeDX<br>• Decipher<br>• NADiA ProsVue<br>• ProstaVysion, MiPS, Prostarix, and PCMT | **OncotypeDX**<br>Albala 2016 (Prospective clinical utility study)<br>• Interventional treatment: 21% reduction in low- and very low-risk patients<br>• Radiation and RP: decreased by 14% and 10%, respectively<br>• Reclassification: 4.3% of very low-risk and 35.7% of low-risk patients reclassified as intermediate risk<br>*Good Quality: Risk of Reporting Bias*<br><br>Dall'Era 2015 (Retrospective chart review)<br>• Interventional treatment: 24% reduction to active surveillance<br>*Poor Quality: Risk of Reporting, Detection and Selection Bias*<br><br>**Decipher**<br>*see more recent results above (Sood 2024)* | This review suggests that use of these tests in clinical practice could help achieve personalized treatment of PCa by adding new meaningful information for better risk assessment and disease prognostication. | AMSTAR 2<br>a priori protocol generated but not available, no exclusion list of studies<br>RoB of included studies<br>see under each study in the results section<br><br>Conflict of Interest: none<br><br>Funding:<br>Prostate Cancer Canada – Discovery Grant 2015. |

**Abbreviation**

| | |
|---|---|
| BCF | Biochemical Failure |
| LoE | Level of Evidence |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging (MRI) |
| PCa | Prostate Cancer |

| | |
|---|---|
| PET | Positron Emission Tomographie |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RoB | Risk of Bias |
| RP | Radical Prostatectomy |
| RT | Radiotherapy |
| sRT | salvage Radiotherapy |
| y | years |

## *35. SF2/3: Gibt es prognostische Marker (Immunhistochemische Marker (ki67, pten, erg), molekulare Test (PROLARIS, DECIPHER und onkotypdx/GPS)), die eine aktive Überwachung/adjuvante Strahlentherapie unterstützen?*

Bibault, J. E., Fumagalli, I., Ferte, C., Chargari, C., Soria, J. C., & Deutsch, E. (2013). Personalized radiation therapy and biomarker-driven treatment strategies: a systematic review. *Cancer & Metastasis Reviews, 32*(3-4), 479-492. doi:https://dx.doi.org/10.1007/s10555-013-9419-7

Cucchiara, V., Cooperberg, M. R., Dall'Era, M., Lin, D. W., Montorsi, F., Schalken, J. A., & Evans, C. P. (2018). Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making. *European Urology, 73*(4), 572-582. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.036

Kachroo, N., & Gnanapragasam, V. J. (2013). The role of treatment modality on the utility of predictive tissue biomarkers in clinical prostate cancer: a systematic review. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology, 139*(1), 1-24. doi:https://dx.doi.org/10.1007/s00432-012-1351-7

Sutcliffe, P., Hummel, S., Simpson, E., Young, T., Rees, A., Wilkinson, A., . . . Staffurth, J. (2009). Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technology Assessment (Winchester, England), 13*(5), iii, xi-xiii 1-219. doi:https://dx.doi.org/10.3310/hta13050

## *36. Welche prädiktiven Marker (a. BRCA/HRR, b. DMNR/MSI) gibt es bei Vorliegen eines CRPC?*

P Patienten mit CRPC
I siehe a und b am Biopsat/Ektomiepräparat
C nicht-untersuchte CRPC-Patient (keine Biopsie, keine molekulare Diagnostik)
O Therapieansprechen oder Tod

**Ergebnis:** Insgesamt konnten fünf systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen werden. Davon führte eine Übersichtsarbeit eine Netzwerkmetaanalyse (Zhu, 2024) zum Einfluss von HRR-Mutationen auf Zweitlinientherapien durch und die drei weiteren Metaanalysen befassten sich mit der Erstlinientherapie in Bezug auf HRR und BRCA 1/2-Mutationen (Sayyid, 2023), BRCA 1/2-Mutationen bei Erst- und Zweilinientherapie (Fazekas, 2023) und den Vergleich PARPi vs. platinumbasierte Chemotherapie bei BRCA-positiven Patienten (Fazekas, 2024). Weiterhin wurde noch eine ältere systematische Übersichtsarbeit mit niedrigerem Evidenzlevel eingeschlossen, welche einen umfassenderen Blick auf den Ablauf der DNA-Schadensantwort richtete.

*Sortierung der Studien nach letztem Suchdatum*

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale/Marker | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Zhu, 2024**<br><br>PMID: 38851712 | Systematic review with bayesian network meta-analysis<br><br>PROSPERO: CRD42023454079 | We conducted this systematic review and network meta-analysis to assess the efficacy and safety of | n=763 patients with mCRPC **with HRR mutation** | PARPi | ARAT | **rPFS**<br>**HRR-muteted cohort** (n=4 RCTs)<br>Cediranib plus Olaparib vs. ARAT<br>HR: 0.32, 95% CI: 0.13, 0.78 | PARPis showed considerable efficacy for homologous recombination deficiency mCRPC. | AMSTAR 2<br>no exclusion list of studies, no investigation of publication bias<br>RoB of included studies |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n=4 RCTs<br><br>Search date: August 2, 2023<br><br>LoE: 1++ | different PARPis in 2nd-line mCRPC setting with homologous recombination deficiency. | 2nd-line treatment<br><br>(one trial: (≥ 2 line) | | | Olaparib vs. ARAT<br>HR: 0.49, 95% CI: 0.38–0.63<br><br>Rucaparib vs. ARAT<br>HR: 0.47, 95% CI: 0.34–0.65<br><br>Olaparib plus AAP vs ARAT<br>HR: 0.74, 95%CI: 0.26, 2.11<br><br>SUCRA (most effective)<br>• cediranib+olaparib (87.5%)<br>• rucaparib (64.6%)<br>• olaparib (59%)<br>• olaparib+AAP (31.6%)<br><br>**BRCA 1/2-muteted cohort** (n=2 RCTs)<br>Olaparib vs. ARAT<br>HR: 0.15, 95% CI: 0.10–0.22<br><br>Rucaparib vs. ARAT<br>HR: 0.25, 95% CI: 0.16–0.38<br><br>SUCRA (most effective)<br>• olaparib (98.1%)<br>• rucaparib (51.9%)<br><br>**BRCA 2-muteted cohort** (n=2 RCTs) | | • concerns in randomization process due to lack of allocation concealment (n=3)<br>• concerns regarding the deviation from intended interventions domains due to nonadherence of participants to their assigned treatment and lack of masking (n=2)<br><br>Conflict of Interest: none<br><br>Funding: National Natural Science Foundation of China, 1.3.5 project for disciplines of excellence, West China Hospital, Sichuan University, Science and Technology Support Program of Sichuan Province, Clinical and Translational Medicine Research Project, Chinese Academy of Medical Sciences, Bethune Foundation, Oncology Basic Research Program, and Bethune |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Cediranib plus Olaparib vs. ARAT<br>HR: 0.21, 95% CI: 0.06, 0.69<br><br>Olaparib vs. ARAT<br>HR: 0.21, 95% CI: 0.13–0.33<br><br>SUCRA (most effective)<br>• cediranib+olaparib (75.5%)<br>• olaparib (74.3%)<br><br>**ATM-muteted cohort** (n=2 RCTs)<br>Olaparib vs. ARAT<br>HR: 1.04, 95% CI: 0.60–1.81<br><br>Rucaparib vs. ARAT<br>HR: 0.82, 95% CI: 0.48–1.41<br><br>**PSA-response**<br>**HRR-muteted cohort** (n=2 RCTs)<br>Olaparib vs. ARAT<br>HR: 5.85, 95% CI: 2.84–15.4<br><br>Cediranib plus Olaparib vs. ARAT<br>HR: 6.9, 95% CI: 1.86, 23.36<br><br>SUCRA (most effective)<br>• cediranib+olaparib (80.5%)<br>• olaparib (69.4%) | | Foundation, Urological Oncology Special Research Fund |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sayyid, 2023**<br><br>PMID:<br>37461140 | Systematic review with meta-analysis<br><br>PROSPERO: CRD42023401122<br><br>n=3 RCTs (PROpel, MAGNITUDE, and TALAPRO-2)<br><br>Search date: 6 June 2023<br><br>LoE: 1++ | We accordingly conducted a<br><br>systematic review and meta-analysis of all published Phase III<br><br>RCTs comparing PARPi/ARAT combinations to placebo/<br><br>ARAT in the first-line mCRPC setting. | n=2257 patients with mCRPC<br><br>1nd-line treatment<br><br>**HRR and BRCA 1/2** | PARPi/ARAT | placebo/ ARAT | **PARPi/ARAT vs. placebo/ ARAT**<br><br>**rPFS** (n=3 RCTs)<br><br>HRR-muteted cohort<br><br>HR: 0.55, 95% CI: 0.39, 0.77, I²=66%<br><br>non-HRR-muteted cohort<br><br>HR: 0.74, 95% CI: 0.61, 0.90, I²=12%<br><br>BRCA 1/2<br><br>HR: 0.32, 95% CI: 0.17, 0.61, I²=69%<br><br>**OS**<br><br>HRR-muteted cohort (n=2 RCTs)<br><br>*MAGNITUDE crude HR used*<br><br>HR: 0.76, 95% CI: 0.61, 0.95, I²=1%<br><br>HRR-muteted cohort (n=3 RCTs)<br><br>*MAGNITUDE adjusted HR used*<br><br>HR: 0.71, 95% CI: 0.57, 0.88, I²=0%<br><br>BRCA 1/2 (n=2 RCTs)<br><br>*MAGNITUDE overall stratified HR definition used*<br><br>HR: 0.53, 95% CI: 0.18, 1.56, I²=85% | The addition of PARPi to ARAT in the first-line mCRPC setting is associated with rPFS benefits across subgroups, with the<br><br>greatest magnitude of benefit in BRCA1/2m patients. OS benefits remain inconsistent irrespective of HRRm status, with<br><br>significant increases in Grade ≥3 TEAEs, particularly anaemia. Currently, we suggest this combined approach be selectively<br><br>offered to HRRm patients, preferentially BRCA1/2m. | AMSTAR 2<br><br>no exclusion list of studies<br><br>Publication bias assessment could not be performed given the<br><br>small number of included studies.<br><br>RoB of included studies<br><br>All studies were assessed to be at low risk of bias<br><br>Conflict of Interest: none<br><br>Funding:<br><br>• PROpel: AstraZeneca and Merck Sharp & Dohme, LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.<br><br>• MAGNITUDE: Janssen Research & Development, LLC.<br><br>• TALAPRO-2: Pfizer, Astellas Pharma Inc. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | BRCA 1/2 (n=2 RCTs)<br>*MAGNITUDE IPCW HR definition used*<br>HR: 0.42, 95% CI: 0.23, 0.76, $I^2$=48% | | |
| **Fazekas, 2024**<br><br>PMID: 37722977 | Systematic review with meta-analysis<br><br>PROSPERO: CRD42022287005<br><br>n=23 studies<br>• phase II single arm (n=5)<br>• RCTs (n=4)<br>• case serie (n=1)<br>• prospective observational (n=3)<br>• retrospective (n=10)<br><br>Search date: February 23, 2022<br><br>LoE: 2+ | To assess the efficacy of PARPi, platinum, cabazitaxel, and PSMA-ligand therapies<br>in BRCA-positive mCRPC. | n= 901 **BRCA-positive** patients with mCRPC | PARPi | Platinum/ cabazitaxel/ PSMA-ligand therapy | **PSA50 response rates**<br>• PARPis (n=545): 69% (CI: 53–82%; I2: 62%, CI: 29–80%)<br>• Platinum (n=101): 74% (CI: 49–90%; I2: 0%, CI: 0–68%)<br>p=0.06<br><br>**OS**<br>Platinum vs. PARPi: HR: 0.86 [CI: 0.49-1.52, p = 0.6]<br><br>**Pooled median PFS of differerent PARPi**<br>9.9 mo (CI: 8.5–12.2; I2: 43%)<br><br>**Pooled median OS of differerent PARPi**<br>18.3 mo (CI:14.3–24.6; I2: 54%) | Our data revealed that different PARPis were similarly effective in terms of<br>PFS and OS. We found that PARPi and platinum therapy were comparable in<br>terms of PSA50 response rate and OS, highlighting that platinum is a valid treatment<br>option for BRCA-positive mCRPC patients. | AMSTAR 2<br>no exclusion list of studies, RoB of the included studies not mentioned in the meta-analysis<br><br>To investigate the source of the moderate<br>level of heterogeneity in the PSA50 response rates of our<br>PARPi cohort, we separated subgroups based on study type.<br>RoB of included studies<br>• low risk: RCTs, single arm studies, prospective studies (concerns regarding sample size)<br>• intermediate risk: retrospective studies |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Conflict of Interest: reported in detail in the paper<br><br>Funding: Reported in detail in the paper. The sponsor played a role in the<br>design and conduct of the study. |
| **Fazekas, 2023**<br><br>PMID: 36509931 | Systematic review with meta-analysis<br><br>PROSPERO: CRD42021285267<br><br>n=16 studies<br>• RCTs (n=4)<br>• observational cohort (n=7)<br>• retrospective (n=5)<br><br>Search date: 17th of October 2021<br><br>LoE: 2++ | The aim of this meta-analysis was to assess the efficacy of<br>abiraterone, enzalutamide and docetaxel in BRCA1/2 mutation-positive mCRPC patients in terms of PSA-response (PSA50), PFS and overall survival OS. | n= 348 **BRCA1/2 positive** mCRPC patients<br><br>1nd and 2nd-line treatment | • abiraterone<br>• enzalutamide<br>• docetaxel | | *First- and Secondline treatment*<br>**PSA50 response rates** (n=13 studies, 211 patients)<br>Abiraterone<br>0.53 (CI: 0.35–0.71; I2 = 36%)<br><br>Enzalutamide<br>0.56 (CI: 0.39–0.72; I2 = 15%)<br><br>Docetaxel<br>0.47 (CI: 0.33–0.62; I2 = 0%)<br><br>**PFS** *based on individual patient data*<br>Enzalutamide vs. abiraterone (n=7 studies, 78 patients)<br>HR: 0.47, CI: 0.27–0.83, p = 0.010<br><br>Docetaxel vs. abiraterone<br>(n=86 patients)<br>HR: 0.38, CI: 0.56–1.47, p = 0.500 | Our PSA50 analyses revealed that all the three first-line treatments have therapeutic effect in BRCA1/2 positive<br>mCRPC; although, based on the results of PSA50 and PFS analyses, BRCA positive mCRPC patients might better respond to<br>enzalutamide treatment. | AMSTAR 2<br>no exclusion list of studies<br>• PFS was not uniformly defined<br>• The recommendations on BRCA1/2 testing have evolved in the past decade<br>• Publication bias could not be assessed due to the low number of articles (<10) for one outcome<br><br>RoB of included studies<br>low overall<br>risk of bias in the included studies for PSA50, PFS and OS<br>outcomes as well. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Enzalutamide with docetaxel<br>(n=68 patients)<br>HR: 0.59, CI: 0.67–1.82, p = 0.370<br><br>**OS** *based on individual patient data*<br>Enzalutamide vs. abiraterone<br>(n=101 patients)<br>1.41 (CI: 0.82–2.42, p = 0.210)<br><br>Docetaxel vs. abiraterone<br>(n=82 patients)<br>1.65 (CI: 0.67–4.03, p = 0.280)<br><br>Enzalutamide vs. docetaxel<br>(n=69 patients)<br>1.69 (CI: 0.79–3.58, p = 0.280) | | Conflict of Interest: reported in detail in the paper<br><br>Funding: reported in detail in the paper |
| Swift, 2019<br><br>PMID: 31535940 | Systematic review<br><br>n=26 studies<br><br>Canada, Germany, Spain, United Kingdom, USA, multinational<br><br>Search date: December 2017 | We focused predominantly on unselected patients with mCRPC as<br>a key population of interest for comparative efficacy. | PCa patients with or without **DDR mutation** | • PARPI<br>• Immunotherapy<br>• chemotherapy | **OS in mCRPC** (n=4 studies)<br>two studies reported statistically significant changes:<br>Pomerantz 2017<br>• significantly longer for DDR+ vs. DDR- patients (18.9 vs 9.5 mo) p=0.03, HR 0.41; 95% CI: 0.18–0.93 following treatment with carboplatin plus docetaxel<br><br>Nientiedt 2017 | mCRPC patients with DDR mutations typically had better clinical outcomes following<br>treatment with PARP inhibitors (based on two studies) and with nivolumab plus ipilimumab immunotherapy | AMSTAR 2<br>no clear key question defined, no a priori protocol, no exclusion list of studies, study design of the included studies not described<br><br>• PFS was not uniformly defined |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | LoE: 2- | | | | • significantly shorter in patients with BRCA1/2 mutations compared with patients without DDR mutations (p = 0.029) following treatment with docetaxel.<br><br>**PFS in mCRPC** (n=4 studies)<br><br>three studies reported statistically significant changes:<br><br><u>Boudadi 2017</u><br><br>• improved durable PFS (50 vs 0% [p = 0.044]), PSA-PFS (4.9 months [95% CI: 3–4.9] vs 2.1 mo [95% CI: 1.7–2.3] [p = NR]; HR: 0.14; 95% CI: 0.04–0.46 [p = 0.001]) and radiographic PFS (7.5 m [95% CI: 3.9–7.5] vs 2.9 mo; HR: 0.28; 95% CI: 0.09–0.86 [p = 0.027]) for DDR+ vs DDR- following treatment with nivolumab plus ipilimumab<br><br><u>Hussain 2017</u><br><br>• improved PFS following treatment with abiraterone plus veliparib (13.8 mo [95% CI: 8.2–32.9] vs 8.1 mo [95% CI: 5.4–13.6; p = 0.0472]) and following treatment with abiraterone alone or abiraterone plus veliparib (14.5 mo [95% CI: 11.0–19.5] vs 8.0 mo [95% CI: 5.4–13.0; p = 0.02]; HR: 0.52; 95% CI: 0.29–0.93 [p = NR]) for DDR+ versus DDR-<br><br><u>Mateo 2015</u> | (based on one small study), and worse clinical outcomes with non-platinum-based chemotherapy (docetaxel,<br><br>based on one study).<br><br>This review suggests that screening PCa patients for DDR mutations would likely benefit their prognosis by<br><br>enabling them to be directed to the most appropriate treatments and/or clinical trials. | <u>RoB of included studies</u><br><br>• low risk (n=2)<br><br>• serious risk of bias (n=6)<br><br>• all other studies: critical risk of bias<br><br><u>Conflict of Interest</u>: authors are employees of Pfizer or have received financial support<br><br><u>Funding</u>: Pfizer |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | • improved radiographic PFS (9.8 vs 2.7 mo; HR: 0.24; 95% CI: 0.11–0.5 [p < 0.001]) for DDR+ versus DDR- following treatment with olaparib<br><br>**ORR in mCRPC** (n=3 studies)<br><br>two studies reported statistically significant changes:<br><br><u>Hussain 2017</u><br><br>• improvement in disease response rate (87.5 vs 38.6% [p = 0.001]) for DDR+ versus DDR- following treatment with abiraterone alone or abiraterone plus veliparib<br><br><u>Mateo 2015</u><br><br>• improvement in response rate (87 vs 8.8%; OR 86.9, 95% CI: 9.79–771.04 (p < 0.001)] for DDR+ vs DDR- following treatment with olaparib<br><br>**PSA response in mCRPC** (n=5 studies)<br><br><u>PSA decline ≥50%</u><br><br>• reported a statistically significant increase for DDR+ compared with DDR- patients (90 vs 56.7% [p = 0.007] and 75 vs 17% OR 11.3; 95% CI: 2–63.3 [p = 0.006]) following treatment with abiraterone alone or abiraterone plus veliparib or carboplatin plus docetaxel (n=2 studies) | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | • reported a statistically significant decrease for DDR+ compared with DDR- patients (25 vs 71.1% [p = 0.019]) following treatment with docetaxel (n=1 study)<br><br><u>PSA decline ≥90%</u><br>• statistically significant changes for patients who were DDR+ compared with DDR- ([59 vs 26% [p = 0.003]) and (75 vs 25% [p = 0.001]) following treatment with enzalumatide or abiraterone, or abiraterone alone or abiraterone plus veliparib (n=2 studies) | | |

**Abbreviation**

| | | | |
|---|---|---|---|
| AAP | Abiraterone Acetate plus Prednisone | ARAT | Androgen Receptor Axis-Targeted |
| CI | Confidence Interval | DDR | DNA Damage Response |
| HR | Hazard Ratio | LoE | Level of Evidence |
| mCRPC | metastatic Castration-Resistance Prostate Cancer | mo | month |
| OR | Odds Ratio | OS | Overall Survival |
| PARPi | Poly (ADP- Ribose) Polymerase inhibitors | PCa | Prostate Cancer |
| PFS | Progression-Free Survival | PSA | Prostate Specific Antigen |
| RCT | Randomized Controlled Trial | RoB | Risk of Bias |
| rPFS | radiographic Progression-Free Survival | y | years |

## *37. SF4: Welche prädiktiven Marker (a. BRCA/HRR, b. DMNR/MSI) gibt es bei Vorliegen eines CRPC?*

Liu, R. J., Hu, Q., Li, S. Y., Mao, W. P., Xu, B., & Chen, M. (2021). The Role of Androgen Receptor Splicing Variant 7 in Predicting the Prognosis of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Technology in Cancer Research & Treatment, 20*, 15330338211035260. doi:https://dx.doi.org/10.1177/15330338211035260

Ploussard, G., Rozet, F., Roubaud, G., Stanbury, T., Sargos, P., & Roupret, M. (2023). Chromogranin A: a useful biomarker in castration-resistant prostate cancer. *World Journal of Urology, 41*(2), 361-369. doi:https://dx.doi.org/10.1007/s00345-022-04248-0

## 6. Weitere

### *38. Welche Bildgebung/Kriterien ist für die Indikationsstellung für Pluvicto notwendig? (n=4)*

| Referenz | Studien-charakteristika | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Systematische Übersichtsarbeiten** | | | | | | | | |
| Han, 2021<br>33917006 | Systematic review with meta-analysis<br>study protocol: CRD42020206349<br>2++ | We performed a systematic review and meta-analysis to assess the concordance between response evaluation using PSMA PET and PSA after<br>systemic treatment and the association between PSMA PET and other robust endpoints of<br>overall and radiologic PFS in patients with mCRPC. | n=10 retrospective studies<br>n=247 men with mCRPC<br>Austria, Germany, India, Turkey<br>Seach date: 27 August 2020 | PSMA<br>PET, PET/CT or PET/MRI | PSA | **177Lu-PSMA** (n=5 studies)<br>0.78 (95% CI 0.71-0.85), p=0.69, $I^2$=0%<br>with mCRPC undergoing systemic treatments. Results were consistent across different therapeutic agents and PET response criteria. | PSA and PSMA PET response assessments are discordant in nearly a fourth of patients | sources of funding of the included studies were not reported<br>The authors declare no conflict of interest.<br>This research was funded in part through the NIH/NCI Cancer Center Support Grant. |
| Patell, 2023<br>37194261 | Systematic review<br>2- | We present a comprehensive overview of the current literature, covering retrospective studies, prospective studies, and clinical trials that established 177Lu-PSMA-617 for the treatment of mCRPC. | men with mCRPC<br>n=40 studies<br>• retrospective studies (n=16)<br>• phase I/II trials (n=9)<br>• phase III trial (n=1)<br>• clinical trials (n=11) | Lutetium-177-PSMA-617 | | **Imaging/Biomarkers**<br>• PSMA-PET: has shown heterogeneity in PSMA expression among metastases suggesting its use as a biomarker of PSA response to 177Lu-PSMA-617<br>• FDG-PET: It provided the measure of tumor glycolysis, and in conjunction with PSMA-PET | Amongst the studies, there is also inherent variation in measurement/biomarkers of response, PSMA imaging modalities used, retrospective vs. prospective designs, and small recruitment size. | no study protocol, no information if efforts were made to minimise errors in the data extraction, no summary (e. g. Table 1) of included studies, wrong risk of bias tool for included studies used, sources of funding of the included studies were not reported<br>Detailed list of conflict of interest reported in the paper. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | • real-world studies (n=3)<br><br>Seach date: February 1, 2023 | | identified sites of disease that were FDG-positive but PSMA-negative<br>• high ALP and LDH have been associated with worse PFS and OS<br>• Androgen receptor mutations have been shown to be associated with worse prognosis in mCRPC and may be a way to predict resistance to 177Lu PSMA-617 treatment<br>• PSMA expression in circulating tumor cells has been studied as a novel prognostic biomarker<br>• SUVmean of PSMA has shown to be a predictive biomarker for response to 177Lu-PSMA-617<br><br>Nomograms: it was noted that tumors with high PSMA expression were associated with more favorable outcomes while bone disease was less likely to be adequately controlled with Lu-PSMA | | This paper received no funding. |
| Esen, 2023 | Systematic Review | To review current data in the literature regarding the impact of | n=36 studies (animal experiment/ case reports, | antiandrogen therapy | **Role of serial PSMA PET/CT in assessing** | PSMA PET imaging is essential in selecting patients for 177Lu-PSMA RLT. Growing | in the tables are 38 studies included, unclear which studies were identified via literature search, reference |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 36842919 | 2- | antiandrogen therapy on PSMA expression of metastatic sites and the role of serial (baseline and at least 1 follow-up scan) PSMA PET to assess treatment response in patients with metastatic<br><br>prostate cancer. | prospective and retrospective cohort studies)<br><br>men with metastatic<br><br>prostate cancer<br><br>Search period: 2010- July 2022 | | **treatment responses**<br><br>**in advanced PC** (n=5)<br><br><u>177Lu-PSMA-617 & mCRPC</u><br>• Substudies of the TheraP and VISION trials recently found that SUVmean at baseline PSMA PET was predictive of a favourable response to 177Lu-PSMA-617 RLT<br>• Prognostic significance of changes in PSMA PET parameters at followup scan has also been demonstrated<br><br>Prognostic PET Parameter:<br>• PSMA-TV and PSMA-TL decrease had significantly longer OS than those without a decrease<br>• Progression according to PPP criteria was a significant prognostic marker for OS<br><br>At early response assessment: OS was significantly higher in complete/partial response/stable disease than in | evidence favors its use in assessing treatment responses after RLT. Preliminary evidence indicates the value of PSMA PET for assessment of the treatment response in patients receiving systemic treatment other than RLT for metastatic prostate cancer. | 15 are not included in the tables, only one database used and no additional hand search reported, only keywords reported, no information if efforts were made to minimise errors in the data extraction, no risk of bias assessment of the included studies, sources of funding of the included studies were not reported<br><br>Ken Herrmann has received personal<br><br>fees from Bayer, Sofie Biosciences, SIRTEX, Adacap, Curium, Endocyte,<br><br>Boston Scientific, Ipsen, Siemens Healthineers, GE Healthcare,<br><br>Amgen, Novartis, ymabs, Aktis Oncology, Pharma15, Theragnostics Ltd.,<br><br>Janssen, Telix, Debiopharm, Bain Capital, and Eco1R, other fees from Sofie<br><br>Biosciences, nonfinancial support from ABX, and grants from Boston Scientific,<br><br>all outside the submitted work.<br><br>Obtaining funding: None. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | progressive disease according to modified PERCIST/EORTC criteria | | |
| **Randomisierte kontrollierte Studien** | | | | | | | | |
| Buteau, 2022<br><br>36261050 | RCT<br><br>NCT03392428 (TheraP)<br><br>1+ | We aimed to analyse gallium-68 [$^{68}$Ga]Ga-PSMA-11 PET (PSMA-PET) and 2-[$^{18}$F]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET (FDG-PET) imaging parameters as predictive and prognostic biomarkers in this patient population. | n=200 men with mCRPC<br><br>2018-2019<br><br>Australia (11 centres)<br><br>Median follow-up: 18.4 mo (IQR 12.8-21.8 mo) | [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617<br>(intravenously, every 6 weeks for a maximum of six cycles)<br>n=99<br><br>Median age: 72.1 y (66.9-76.7 y) | Cabazitaxel<br>(20 mg/m² intravenously, every 3 weeks for a maximum of ten cycles)<br>n=101<br><br>Median age: 71.8 y (66.7-77.3 y) | **Cabazitaxel vs. [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617**<br>**PSA response**<br>PSMA SUVmean <10<br>OR: 2.22 (95% CI 1.11-4.51)<br><br>PSMA SUVmean ≥10<br>OR: 12.19 (95% CI 3.42-58.76)<br><br>**Radiografic PFS**<br>PSMA SUVmean <10<br>HR: 0.85 (95% CI 0.59-1.24)<br><br>PSMA SUVmean ≥10<br>HR: 0.46 (95% CI 0.25-0.84)<br><br>**PSA PFS**<br>PSMA SUVmean <10<br>HR: 0.77 (95% CI 0.53-1.12)<br><br>PSMA SUVmean ≥10 | In men with metastatic castration-resistant prostate cancer, PSMA-PET SUVmean was predictive of higher likelihood of favourable response to [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617 than cabazitaxel, which provides guidance for optimal [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617 use. High FDG-PET MTV was associated with lower responses regardless of randomly assigned treatment, warranting further research for treatment intensification. | Neither participants nor investigators were masked to group assignment, funders had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report, PET-CT images that were obtained as part of the eligibility assessment were centrally reviewed by three expert nuclear medicine physicians<br><br>OS is not yet published<br><br>Detailed list of conflict of interest reported in the paper.<br><br>Funding Prostate Cancer Foundation of Australia, Endocyte (a Novartis company), Australian Nuclear Science and Technology Organization, Movember, The Distinguished Gentleman's Ride, It's a Bloke Thing, and CAN4CANCER. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | HR: 0.45 (95% CI 0.25-0.80)<br><br>**PSA response**<br>FDG MTV <200 mL<br>Reference<br><br>FDG MTV ≥200 mL<br>OR: 0.44 (0.23-0.84)<br><br>**Radiografic PFS**<br>FDG MTV <200 mL<br>Reference<br><br>FDG MTV ≥200 mL<br>HR: 1.79 (1.28-2.52)<br><br>**PSA PFS**<br>FDG MTV <200 mL<br>Reference<br><br>FDG MTV ≥200 mL<br>HR: 1.44 (1.03-2.02)<br><br>There was no evidence that other PET parameters (PSMA-PET SUVmax, PSMA-PET MTV, | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | FDG-PET SUVmax, and FDG-PET SUVmean) were more valuable markers of response or prognosis than PSMA-PET SUVmean or FDG-PET MTV. | | |

Abbreviation

| | |
|---|---|
| ALP | Alkaline Phosphatase |
| BPI-SF | Brief Pain Inventory-Short Form |
| CT | Computed Tomography |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| FACT-P | Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate |
| FDG | 2-[$^{18}$F]fluoro-2-deoxy-D-glucose |
| HRQOL | Health-Related Quality of Life |
| IQR | Interquartil Range |
| LDH | Lactate Dehydrogenase |
| LoE | Level of Evidence |
| mCRPC | Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| MTV | Metabolic Tumour Volume |
| OS | Overall Survival |
| PET | Positron Emission Tomography |
| PPP | PSMA PET Progression |
| PFS | Progression-Free Survival |
| PSA | Prosrare-Specific Antigen |
| PSMA | Prostate-Specific Membrane Antigen |
| RLT | Radioligand Therapy |
| SUVmax | maximum Standardized Uptake Value |

## *39. Wann sollte die Indikation für eine Therapie mit Lutetium-177-PSMA beim mCRPC gestellt werden?*

N= 12

| Referenz | Studien-charakteristika<br><br>LoE | Studienziel | Patienten-<br><br>merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Systematische Übersichtsarbeiten** | | | | | | | | |
| Esen, 2023<br><br>36842919 | Systematic Review<br><br>2- | To review current data in the literature regarding the impact of antiandrogen<br>therapy on PSMA expression of metastatic sites and the role of serial (baseline and at<br>least 1 follow-up scan) PSMA PET to assess treatment response in patients with metastatic<br>prostate cancer. | n=36 studies<br><br>men with metastatic<br>prostate cancer<br><br>Search period: 2010- July 2022 | antiandrogen therapy | | **Role of serial PSMA PET/CT in assessing treatment responses**<br>**in advanced PC** (n=5)<br><u>177Lu-PSMA-617 & mCRPC</u><br>177Lu-PSMA-617 RLT prolonged OS and imaging-based PFS when added to the standard of care (VISION 3)<br>nomograms to predict outcomes after 177Lu-PSMA-617 therapy found that tumor SUVmax was an independent predictor of OS, PSA-PFS, and a PSA decline of ≥50%.<br>Substudies of the TheraP and VISION trials recently found that SUVmean at baseline PSMA PET was predictive of a favourable response to 177Lu-PSMA-617 RLT<br>Prognostic significance of changes in PSMA PET parameters at followup scan has also been demonstrated | PSMA PET imaging is essential in selecting patients for 177Lu-PSMA RLT. Growing evidence favors its use in assessing treatment responses after RLT. Preliminary evidence indicates the value of PSMA PET for assessment of the treatment response in patients receiving systemic treatment other than RLT for metastatic prostate cancer. | in the tables are 38 studies included, unclear which studies were identified via literature search, reference 15 are not included in the tables, only one database used and no additional hand search reported, only keywords reported, no information if efforts were made to minimise errors in the data extraction, no risk of bias assessment of the included studies, sources of funding of the included studies were not reported<br><br>Ken Herrmann has received personal<br>fees from Bayer, Sofie Biosciences, SIRTEX, Adacap, Curium, Endocyte, |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Boston Scientific, Ipsen, Siemens Healthineers, GE Healthcare,<br>Amgen, Novartis, ymabs, Aktis Oncology, Pharma15, Theragnostics Ltd.,<br>Janssen, Telix, Debiopharm, Bain Capital, and Eco1R, other fees from Sofie<br>Biosciences, nonfinancial support from ABX, and grants from Boston Scientific,<br>all outside the submitted work.<br><br>Obtaining funding: None. |
| Nautiyal, 2022<br><br>35045551 | Systematic Review<br><br>N=17<br>prospective or retrospective<br>clinical (dosimetry) studies | To assess the organs at risk and the absorbed dose received by tumor lesions in 177Lu-PSMA therapy:<br>**(1)** assess the organs at risk and maximum tolerance limit in<br>177Lu-PSMA therapy and **(2)** assess the dose received by tumor lesions. | N= 263 patients with mCRPC of any age received 177Lu-PSMA therapy pre- or post-therapeutic dosimetry in a single cycle or multiple<br>cycles | 177Lu-PSMA systemic radiation therapy<br>(SRT) | **Median cumulative absorbed dose received** by lacrimal, salivary glands and kidneys were found 9.04 Gy (range:<br>2.8–28.12 Gy), 4.66 Gy (range: 1.74–9.88 Gy) and 3.08 Gy (range: 1.68–5.32 Gy).<br><br>*maximum tolerance doses*:<br>~ 40 Gy for lacrimal,<br>~ 20 Gy for salivary, | **177Lu-PSMA systemic radiation therapy**<br>**(SRT) is a well-tolerated and reliable treatment** option against the management of the mCRPC stage of prostate<br>carcinoma.<br>Tumors receive 3–6 times higher absorbed doses compared to organs at risk.<br>**BUT**:<br>**Lacrimal gland (especially), salivary** | **Conflicts of interest:** None<br><br>**Funding**: ?<br><br>**ROB:**<br>No risk of bias assessment (at all!); no explanation of the selection of the study designs for inclusion in the review; no list of |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | between January 2014 and July<br>2021<br><br>LoE: 2- | | | | ~ 23 Gy for kidneys.<br><br>**Median absorbed dose per unit of administered activity for**:<br>kidneys, salivary, liver, spleen, lacrimal and bone marrow<br>0.55, 0.81, 0.1, 0.1, 2.26 and 0.03 Gy/GBq.<br><br>**Median absorbed dose per unit of activity for tumor lesions:** in a range of 2.71–10.94 Gy/GBq.<br><br>**Assumption**:<br><u>no variation in the tracer uptake during 3-4 treatment cycles with 177Lu-PSMA in normal organs</u> → estimated absorbed dose between:<br>**lacrimal glands**:<br>27.12 and 36.16 Gy,<br>**salivary glands**:<br>13.98 and 18.64 Gy<br>**kidneys**:<br>9.24 and 12.32 Gy.<br>→ absorbed doses for the kidneys: far below the dose tolerance limits.<br>→ lacrimal glands & salivary glands: critical organs for 177Lu-PSMA SRT since the predicted absorbed dose limit after four treatment | **gland and kidneys** are the organs that receive a **significant amount of dose in 177Lu-PSMA therapy.**<br>→It is well-tolerated to<br>achieve a number of treatment cycles of 177Lu-PSMA SRT before surpassing the tolerance limit of lacrimal glands, salivary glands and kidneys.<br><br>**Individualized patient dosimetry is required to determine the maximum administered activity and number of treatment cycles before177Lu-PSMA therapy to prevent organ toxicity.** | excluded studies or justification of exclusions; no report on the sources of funding; no heterogeneity-discussion; |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | cycles* are very near to tolerance dose limit and will probably surpass it after five or six therapy cycles.<br><br>*a cumulative activity of 20–21 GBq of 177Lu-PSMA can be safely administered in 3–4 treatment cycles after considering the tolerance limit of these organs. | | |
| Sadaghiani, 2021<br><br>33840558 | Systematic Review and Meta-analysis<br><br>N=24<br>(n= 3 prospective studies, n= 21 retrospective studies)<br><br>LoE: 2- | To evaluated the efficacy and toxicity of PRLT. | N= 1192 patients with<br>metastatic CRPC prior to PRLT (expect 1 study) | 177Lu-PSMA or/and 177Lu-PSMA-I&T<br><br>177Lu-PSMA-617 (N=20 studies; 927 patients),<br>177Lu-PSMA-I&T (n=3 studies - 133 patients)<br>a mix of 177Lu-PSMA-617 and 177Lu-PSMA-<br>(1 study - 132 patients and reported aggregate data) | **<u>PSA decrease of ≥50%</u>:**<br><br>**177Lu-PSMA-617 vs. 177Lu-PSMA-I&T:** (after therapy; n=23 studies)<br>0.41(0.36; 0.47); $I^2$= 67%<br><br>**PSA response ≥50%** (after more than one cycle of with 177Lu-PSMA-I&T or 177Lu-PSMA-617; n=16 studies):<br>0.46 (0.41; 0.51); $I^2$=45%<br><br>**177Lu-PSMA-617**<br>(after therapy at least an 8-wk interval between therapy and PSA measurement; n= 17 studies):<br>0.44 (0.39; 0.50); $I^2$=52%<br><br>**177Lu-PSMA-I&T** (after therapy with 177Lu-PSMA-I&T→ ≥50% PSA reduction; n=3 studies)<br>0.36(0.26; 0.47); $I^2$=18% | **aggregate data:**<br>~ 46% of CRPC patients being treated with more than one cycle of PRLT with either 177Lu-PSMA-I&T or 177Lu-PSMA-617 have PSA reductions of ≥50%, indicating that these agents are objectively effective for this patient population.<br>**Higher proportion of responders with therapy in the ≥8-wk interval group**.<br><br>PRLT: associated with ≥50% reduction in:<br>prostate-specific antigen level in a large number of patients<br>low rate of toxicity<br>→potential in treating castration-resistant prostate cancer | **Funding/Support:**<br>supported by:<br>the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering of the National<br>Institutes of Health under award number T32EB006351;<br>the statistical analysis by the National Center for Research Resources and the National Center for Advancing<br>Translational Sciences (NCATS) of the National Institutes of Health through grant number 1UL1TR001079;<br>funding from CA134675, CA183031, CA184228, |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **Any <u>decrease</u> in PSA after therapy with:**<br><br>**177Lu-PSMA-I&T or 177Lu-PSMA-617**<br>(after therapy n= 17 studies)<br>0.71(0.66; 0.75); $I^2$=42%<br><br>**177Lu-PSMA**-617 (after therapy; n=17 studies)<br>0.70(0.66; 0.75); $I^2$=43%<br><br>**Any <u>increase</u> in PSA after therapy with:**<br><br>**177Lu-PSMA-I&T or 177Lu-PSMA-617** (after therapy; n=6 studies)<br>0.27(0.20; 0.35); $I^2$= 0%<br>---<br>**<u>≥50% PSA decline</u>**<br>**after radioligand therapy, vs. the time interval between PRLT and PSA measurement (≥8 vs <8 wk interval)**<br>2.20, p < 0.001, 95% CI [1.30; 3.10]<br>→ higher proportion of responders with therapy in the ≥8-wk interval group | Extraction of:<br>≥50% serum prostate-specific antigen<br>any PSA decrease,<br>any PSA increase<br>Ultimate utility of this treatment modality will become clearer as multiple prospective studies continue to accrue. | EB024495, the Prostate Cancer Foundation<br>Young Investigator Award, and the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under Marie Sklodowska-Curie grant agreement 701983.<br><br>**Conflicts of interest:** None<br><br>**Limitations**:<br>single-arm designs of the included studies<br>heterogeneity between the studies<br>15 of the included studies were ongoing trials<br>supplement is incomplete<br>no comprehensive search strategy<br>Numbers of reviewers: unclear<br>Exclusion list: no information<br>Risk of bias: just for publication bias |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **One cycle vs more than one cycle of PRLT**:<br>0.84, p < 0.001, 95% CI [0.36; 1.32]<br>→ more than one cycle: greater proportion of patients with ≥50% PSA reduction<br><br>**Grade 3 and 4 toxicities** (were uncommon) nausea, fatigue, diarrhea, elevated aspartate transaminase<br>0.01 (0.00;0.04) anemia<br>0.08 (0.05; 0.12)<br><br>**Overall survival (pooled HRs):**<br>for any PSA decline<br>0.29 (0.18; 0.46)<br>for >50% PSA reduction<br>0.67 (0.43; 1.07)<br>for >50% PSA decline<br>0.53 (0.32–0.86)<br>for the PFS of >50% PSA decline<br><br>**Progression-free survival** (pooled HR of >50% PSA reduction):<br>0.53 (0.32; 0.86) | | pooled, but no information on the risk of bias |
| Satapathy, 2020 | Systematic review | To precisely evaluate the impact of visceral | N= 1504 mCRPC-patients with | 177Lu-PSMA-617 or 177Lu-PSMA-I&T | **Visceral metastases and low biochemical response rate:** | Presence of visceral metastases was associated with poor response and | **Funding**: ? |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 32956129 | N= 12 (11 retrospective and 1 prospective study)<br><br>articles up to May 2020,<br><br>LoE: 2- | metastases on biochemical response and survival outcomes in patients of mCRPC treated with Lu-PSMA RLT. | progressive disease despite prior treatments<br>with antiandrogens and/or chemotherapy and administered 177Lu-<br>PSMA RLT as salvage/compassionate treatment. | | **(pooled univariate)**<br>OR: 0.38, 95% CI, 0.22–0.66<br><br>**Visceral metastases and prognosticator of worse**<br>**progression-free survival**<br>(pooled univariate)<br>HR, 1.85; 95% CI, 1.39–2.46<br>(pooled multivariate)<br>HR, 1.48; 95% CI, 1.15–1.92<br><br>**Visceral metastases and OS**<br>**(**pooled univariate)<br>HR, 1.77; 95% CI, 1.29–2.44<br>(pooled multivariate)<br>HR, 2.22; 95% CI, 1.82–2.70 | survival outcomes in patients of mCRPC treated with 177Lu-PSMA RLT. The results are clinically significant for pretreatment<br>risk stratification of such patients and to guide optimal treatment strategies. | **Conflict of interest**: ?<br><br>Individual<br>regression estimates for biochemical response, PFS, and OS were not available in all of thes studies, and consequently, pooled analysis of the ORs and HRs was feasible only in a limited number of studies.<br>Most studies were retrospective and single-arm in nature and thus had an inherent high risk of bias. Pooled estimates of univariate ORs and HRs could have been affected by other clinical variables;<br>however, the corresponding multivariate estimates, wherever available, were not markedly different. The impact of liver metastasis vis-à-vis lung metastasis on treatment |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | outcomes was also not investigated<br><br>in most of the studies and needs further research. |
| Satapathy, 2023<br><br>37169534 | Systematic Review with meta-analysis<br><br>2++ | This study was conducted to precisely<br><br>evaluate the impact of prior taxane chemotherapy on response and survival<br><br>outcomes in mCRPC patients after [177Lu]Lu-PSMA-RLT. | n=13 articles (11 single-arm interventional studies, 2 retrospective studies)<br><br>n=2068 patients with mCRPC<br><br>Median age: 71.6 y (range 30-92 y)<br><br>Median follow-up: 9.9 mo (range 0.5-72 mo)<br><br>search date: December 19, 2022 | Taxane-Naïve patients<br><br>n=590 | Taxane-Treated Patients<br><br>n=1477 | **Taxane-naïve vs. taxane-treated patients after 177Lu-PSMA-RLT**<br><br>**PSA Response** (n=6 studies)<br><br>OR 1.82 (95% CI,<br><br>1.21–2.71; p=0.004) $I^2$=0%<br><br>**PFS** (n=5 studies)<br><br>HR 0.6 (95% CI, 0.51–0.69; P<0.001), $I^2$=0%<br><br>**OS** (n=8 studies)<br><br>HR 0.54 (95% CI, 0.43–0.68; P<0.001), $I^2$=0% | mCRPC patients with no prior taxanes had significantly better outcomes after [177Lu]Lu-PSMA-RLT than did taxane-treated patients. | sources of funding of the included studies were not reported<br><br>No potential conflict of interest relevant to this article was reported.<br><br>Funding not reported. |
| von Eyben, 2020<br><br>33260535 | systematic review and meta-analysis<br><br>N= 36 (all types of | To evaluate patient and treatment characteristics for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated | N= 2346 patients above 18 with multi-resistant mCRPC | PRLT<br><br>(177Lu PRLT or<br><br>225 Act PRLT) | Comparative analyses<br><br>evaluated whether characteristics differed in | **OS in general:**<br><br>Patients with PSA decline ≥ 50% vs. with less PSA decline median 20 months vs.<br><br>12 months, p = $1.6 \times 10^{-6}$ | **OS**:<br>177Lu PSMA I&T and 177Lu PSMA-617 had a similar rates of PSA decline ≥ 50%.<br>More patients treated with an intensive schedule for 177Lu PRLT in the first series had a PSA decline ≥ | **Conflicts of Interest:**None<br><br>**Funding**: None |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | study design)<br><br>Search for publications up to 31 September 2020<br><br>LoE: 2- | with PSMA radioligand therapy (PRLT) associated with above-average outcome.<br>associated with an **above-average overall survival (OS)**.<br>proportion of patients with **severe adverse e ects (SAE**) | | | impact on the outcome | Relevant characteristics of patients regarding OS:<br>**Metastases / cancer**<br>PSA decline ≥ 50% after PRLT: (patients with lymph node metastases (LNM) vs. patients with bone metastases):<br>36 of 45 versus 38 of 100, p < 0.0005.<br>Patients with cancer lesions with a high uptake of 177Lu lived longer than patients with a low uptake.<br>**Restaging - PET/CT:**<br>PSA decline ≥ 50% after 1st series of PLRT<br>(PSMA based radioligand therapy)<br>**First series of PRLT**<br>**Intensive 177 LU**<br>N= 2 studies (Rasul, Seifert)<br>56(46-66); 95% CI<br>**lymph node metastases**<br>N= 1 study (Von Eyben)<br>80(67-92); 95% CI<br>255 Act<br>N=2 (Sathekge, Yadav)<br>75(59-89); 95% CI<br>**Conventional 177LU**<br>N=18 studies<br>44(39-49); 95% CI | 50% than those treated with a conventional schedule<br>**Patients treated with an intensified schedule of 177Lu PRLT lived longer than those treated with a conventional* schedule.**<br>*Conventional schedule mostly: 6 GBq 177Lu for each cycle of PRLT and ≥8 weeks between cycle.<br>Characteristics regarding the patients, art of cancer/ metastases, restaging and PLRT contribute to an **above-average OS after PLRT** of patients with mCRPC (= highliy significant findings).<br>Only hepatic metastases caused the negative impact visceral metastases to have an outcome after PTRLT relative to that of bone metastases.<br>PSMA PET/CT resulted in a better staging of patients with PC than conventional imaging such as bone and CT scans<br>**Chemotherapy-naïve patients were treated at an earlier phase** in the sequence of treatments of mCRPC than patients resistant to chemotherapy. For many cancers in addition to PC, asymptomatic patients with good performance status | Some publications did not state<br>whether they reported consecutive patients, other publications reported preliminary results, and a third group of publications did not report on all outcomes our systematic review aimed to address.<br>Only a few patients with favorable patient<br>characteristics were reported, only a few patients treated with intensified 177Lu PRLT, and only two radioligands<br>used as monotherapy for patients with mCRPC. No report in the combined<br>effect of all characteristics that determine the response after PRLT and OS.<br>No list of excluded studies; risk of bias only |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **TOTAL**:<br>48(43-54); 95% CI<br><br><u>PSA decline ≥ 50% after 2nd series of PRLT</u><br>**225 Actinium PLRT**<br>N=3 studies<br>46(19-75) 95% CI<br>**177 LU PLRT**<br>55(44-66); 95% CI<br>**TOTAL:**<br>50(36-56) 95% CI<br><br>SUVaverage/min<br><br>**<u>SAE:</u>**<br>rare and maily<br>hematologic SAE grade 3* (of the treated patients, a median of 10% had anemia grade 3, median 3% had leucopenia grade 3, median 2%, throbocytopenia grade 3<br>* similar rates of grade 3 hematologic SAE between 225 Act PRLR or 177Lu PRLT | live longer than patients with symptoms and poor performance status<br><br>**<u>Severe Adverse Effects (SAE)</u>**<br>Treatment with 177Lu PRLT=safe; none died of SAE; none developed leukemia.<br><br>**In the treatment of mCRPC, PRLT is an optimal candidate for being combined with established**<br>**drugs.** | regarding publication bias; heterogeneity between publications but no separate summary estimates for RCTs and NRSI |
| **Randomisierte kontrollierte Studien** | | | | | | | | |
| Fizazi, 2023<br><br>37269841 | RCT | We report additional HRQOL, pain, and symptomatic | n=831 men with mCRPC | 177Lu-PSMA-617 (maximum of six cycles | standard care<br>n=196 | **177Lu-PSMA-617 vs. standard care** | [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617 plus standard of care delayed time to worsening in HRQOL and time to skeletal | open-label study |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NCT03511664, (VISION)<br><br>1- | skeletal event results. | 2018-2019<br><br>84 sites in nine countries<br>• 52 in North America<br>• 32 in Europe | every six weeks) plus standard care<br>n=385<br><br>Median age: 71 y (range 65-75 y) | Median age: 72 y (range 66-76 y) | **Median time to first symptomatic skeletal event**<br>*Median follow-up: 17 mo*<br>11.5 vs. 6.8 mo; HR 0.5 (95% CI 0.4-0.62) p<0.001<br><br>**Time to worsening (FACT-P score)**<br>*Median follow-up: 4.37 mo (IQR: 1.02-8.08 mo)*<br>5.7 vs. 2.2 mo; HR 0.54 (95% CI 0.45–0.66) p<0.001<br><br>**EQ-5D-5L utility score**<br>1 vs. 0.5 mo; HR 0.65 (95% CI 0.54–0.78) p<0.001<br><br>**Pain intensity (BPI-SF)**<br>*Median follow-up: 4.14 mo (IQR: 1.64-8.77 mo)*<br>6.9 vs. 2.6 mo; HR 0.52 (95% CI 0.42–0.63) p<0.001<br><br>**Treatment-related adverse events**<br><u>Death</u><br>177Lu-PSMA-617: 5 (pancytopenia [n=2], bone marrow failure [n=1], subdural haematoma [n=1], and intracranial haemorrhage [n=1])<br>standard care: 0 | events compared with standard of care alone. These findings support the use of [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who received previous androgen receptor pathway inhibitor and taxane treatment. | The funder of the study had a role in study design, data analysis, data interpretation, and writing of the report, but had no role in data collection.<br><br>Detailed list of conflict of interest reported in the paper.<br><br>Supported by Endocyte, a Novartis company |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Satapathy, 2023<br><br>37709534 | RCT<br><br>CTRI/2019/12/022282<br><br>1- | We report the final analysis of OS for a phase 2 RCT. | n=40 men with chemotherapy-naïve patients<br>with mCRPC<br><br>Mean follow-up: 33.4 mo | [177Lu]Lu-PSMA-617 (6.0–7.4 GBq/cycle intravenously, up to 4 cycles, 8–12 wk apart)<br>n=20 | docetaxel<br>(75 mg/m2/cycle intravenously,<br>up to 10 cycles, 3 wk apart)<br>n=20 | **Median OS**<br>Lutetium: 15.0mo (95% CI, 9.5–20.5 mo)<br>docetaxel: 15 mo(95% CI, 8.1–21.9 mo) | Long-term outcomes with [177Lu]Lu-PSMA- 617 administered earlier in the prechemotherapy setting are comparable to those with docetaxel. | The study sample<br>size was based on the primary endpoint of prostate-specific antigen response rate and was not adequately powered for other analyses.<br>Randomisation process not clearly described, open-label study, important patient characteristics not described (e. g. age)<br><br>No potential conflict of interest relevant to this article was reported.<br><br>Funding: not reported |
| Satapathy, 2022<br><br>34842950 | randomized, controlled, phase 2 non-inferiority trial<br><br>CTRI/2019/12/022282<br><br>LoE: 1- | To prospectively compare the efficacy and safety of 177 Lu-PSMA-617 and docetaxel in chemotherapy-naïve mCRPC patients.<br>Primary outcome: best prostate-specific antigen response rate (PSA-RR) | N= 40 men with chemotherapy-naïve patients<br>with mCRPC and high PSMA-expressing lesions on 68 Ga-PSMA-11 PET/CT | N=20 patients<br>177 Lu-<br>PSMA-617 (6.0–7.4 GBq/cycle, every 8 weeks, up to 4 cycles)<br>high-grade prostate cancer<br>14 (70%) | N=20 patients<br>docetaxel (75 mg/m 2<br>/cycle, every 3 weeks, up to 10 cycles)<br>high-grade prostate cancer<br>12 (60%) | **per-protocol analysis:**<br><u>best PSA-RR</u><br>177 Lu-PSMA-617:<br>(9/15) (60%, 95% CI: 35–85)<br>docetaxel:<br>(8/20) (40%, 95% CI: 19–61)<br><u>Difference (PSA-RRs):</u><br>177 Lu-PSMA-617 vs. docetaxel | **77 Lu-PSMA-617**= safe and non-inferior to docetaxel in the treatment of mCRPC regarding achieving PSA response in chemotherapy-naïve mCRPC with an acceptable safety profile.<br>Could be potentially employed earlier in the disease course rather than being solely reserved for advanced end-stage disease. Further large-scale | **Conflict of interest:** none<br><br>**Funding**: ?<br><br>**Limitations**:<br>open-label<br>nature of the study; lack of a baseline $^{18}$ F-FDG- |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 2019-2021 | 15/20 = treatment per protocol<br><br>**49 cycles - median cumulative activity**:<br>of 15 GBq (range 6–30 GBq) over<br>1–4 cycles at intervals of 8–16 weeks<br>→Intervals were disturbed by COVID-19<br><br>**at least one cycle:**<br>all patients<br>**at least two cycles:**<br>15 pat. (75%)<br>**3 cycles**<br>2 pat. (10%)<br>**4 cycles**<br>6 pat. (30%)<br>**not complet-ing four cycles**<br>(disease progression)<br>7 pat. (35%) | 20/20= treatment per protocol<br><br>**5 cycles:**<br>all the patients;<br>**10 cycles:**<br>11 patients (55%)<br>**discontinued fur-ther cycles due to progressive disease:**<br>7 patients (35%);<br>**did not complete treatment (chemotherapy-related interstitial pneumonitis)**<br>1 patient<br>**8 cycles:**<br>1 patient died | 20% (95% CI: − 12–47, P = 0.25)<br><br>**ITT analysis**<br>Best PSA-RR(defined according to Prostate Cancer Clinical Trials Working Group-3 as proportion of patients achieving ≥ 50% decline in PSA from baseline):<br>177 Lu-PSMA-617:<br>(50%, 95% CI: 28–72) (10/20)<br>Docetaxel:<br>(40%, 95% CI: 19–61) (8/20)<br>Difference - 177 Lu-PSMA-617 vs. docetaxel<br>10% (95% CI: − 19–37, P = 0.53)<br><br>**Per-protocol analysis**<br>best objective response<br>177Lu-PSMA-617<br>(5/11) (46%, 95% CI: 16–75)<br>docetaxel<br>(6/19) (32%, 95% CI: 11–52)<br>difference<br>14% (95% CI: − 19–45, P = 0.45)<br><br>best molecular response rates<br>177 Lu-PSMA-617 | trials are required to validate our observations and determine the specific sequence of treatment options for these patients. | PET/CT; unavoidable delays in the treatment administration<br>and follow-up in few patients during the COVID-19 pandemic; calculated sample size was adequate for PSA-RR as the primary end-point and not for the other observations. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **disease-related deaths:**<br>3 pat. (15%)<br>**persistent treatment (myelosuppres-sion) (≥ grade 3)**<br>2 pat. (10%)<br>**exceptional response**<br>2 patients (10%) | | 50% (95% CI: 22–78)<br>docetaxel<br>32% (95% CI: 11–52)<br>difference<br>18%, (95% CI: − 14–48, P = 0.31)<br>**ITT analysis:**<br>best objective response<br>177 Lu-PSMA-617<br>(5/13) (39%, 95% CI: 12–65)<br>docetaxel<br>(6/19) (32%, 95% CI: 11–52)<br>Difference:<br>(7%, 95% CI: − 24–38, P = 0.69)<br>best molecular responses:<br>177 Lu-PSMA-617<br>(6/14) (43%, 95% CI: 17–69)<br>docetaxel<br>(6/19) (32%, 95% CI: 11–52)<br>Difference<br>11%, 95% CI: − 19–41, P = 0.51)<br>**Per-protocol**<br>median PFS durations<br>177 Lu-PSMA-617<br>5.0 months (95% CI: 3.3–6.7) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | docetaxel arms<br>4.0 months (95% CI: 3.6–4.4)<br>(P = 0.30)<br><br>Corresp. PFS rate at 6 months<br>177Lu-PSMA-617: 30%<br>Docetaxel: 20%<br>difference<br>10%, 95% CI: − 18–38, P = 0.50)<br><br>progression-free survival rates at 6 months:<br>177 Lu-PSMA-617 and docetaxel arms respectively:<br>30% and 20%<br>Difference:<br>10% (95% CI: − 18–38, P = 0.50)<br><br>**ITT analysis**<br>PFS 4.0 months<br>177 Lu-PSMA-617<br>(95% CI: 1.8–6.2 months)<br>docetaxel<br>(95% CI: 3.6–4.4 months)<br>(P = 0.98)<br><br>PFS rate at 6 months<br>177Lu-PSMA-617 vs. docetaxel | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 23% vs. 20%<br>difference<br>3%, 95% CI: − 22–28, P = 0.82<br><br>disease progression or death<br>177 Lu-PSMA-617 versus docetaxel<br>HR: 0.90 (95% CI: 0.46–1.77)<br><br>---<br>**treatment-emergent grade ≥ 3 adverse events:**<br>177 Lu-PSMA-617<br>6/20, (30%, 95% CI: 10–50)<br>docetaxel<br>10/20, (50%, 95% CI: 28–72)<br>P = 0.20<br>Difference<br>20%, (95% CI: − 10–45, P = 0.20)<br><br>Quality-of-life outcomes:<br>177 Lu-PSMA-617 compared to<br>docetaxel arm:<br>P < 0.01 | | |
| Sartor, 2021<br><br>34161051 | RCT<br><br>NCT035116 6 (VISION) | We report the results of VISION, a phase 3 trial investigating the efficacy and safety of 177Lu-PSMA-617 plus protocol- | n=831 men with mCRPC<br><br>2018-2019 | 177Lu-PSMA-617 (maximum of six cycles every six weeks) plus standard care | standard care<br>n=280 | **177Lu-PSMA-617 vs. standard care**<br>**Median imaging-based PFS** (n=581) | Radioligand therapy with 177Lu-PSMA-617 prolonged imaging-based progression-free<br>survival and overall survival when added to standard | open-label study, objective response and disease control not reported, conflict of interest |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1- | permitted standard care in a specific population of previously treated patients with mCRPC who were selected for PSMA positivity on the basis of PSMA<br>positron-emission tomographic imaging. | 84 sites<br>• 52 in North America<br>• 32 in Europe<br>Median follow-up: 20.9 mo | n=551<br>Median age: 70 y (range 48-94 y) | Median age: 71.5 y (range 40-89 y) | 8.7 vs. 3.4 mo; HR 0.40 (99.2% CI 0.29-0.57) p<0.001<br>**Median OS** (n=831)<br>15.3 vs. 11.3 mo; HR 0.62 (95% CI, 0.52-0.74) p<0.001<br>**Median time to first symptomatic skeletal event** (n=581)<br>11.5 vs. 6.8 mo; HR 0.5 (95% CI 0.4-0.62) p<0.001<br>**Complete response** (n=248)<br>9.2% (17/184) vs. 0% (0/64)<br>**Partial response** (n=248)<br>41.8% (77/184) vs. 3% (2/64)<br>**Incidence of adverse events of grade 3 or above** (n=831)<br>52.7% vs. 38.0% | care in patients with advanced<br>PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer. | not clearly described<br>Standard-care therapy that was permitted by<br>the trial protocol had to be agreed on and assigned by the physician-investigator before randomization,<br>but it could be modified at the discretion<br>of the treating physician. Standard-care<br>therapies could not include cytotoxic chemotherapy,<br>systemic radioisotopes (e.g. radium-223), immunotherapy, or drugs that were investigational when the trial was designed (e.g. olaparib).<br>Supported by Endocyte, a Novartis company. |
| Buteau, 2022<br>36261050 | RCT<br>NCT03392428 (TheraP) | We aimed to analyse gallium-68 [$^{68}$Ga]Ga-PSMA-11 PET (PSMA-PET) and 2-[$^{18}$F]fluoro-2-deoxy- | n=200 men with mCRPC<br>2018-2019 | [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617<br>(intravenously, every 6 weeks | Cabazitaxel<br>(20 mg/m² intravenously, every 3 weeks | **Cabazitaxel vs. [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617**<br>**PSA response**<br>PSMA SUVmean <10 | In men with metastatic castration-resistant prostate cancer, PSMA-PET SUVmean was predictive of higher likelihood of | Neither participants nor investigators were masked to group assignment, |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1+ | D-glucose PET (FDG-PET) imaging parameters as predictive and prognostic biomarkers in this patient population. | Australia (11 centres)<br><br>Median follow-up: 18.4 mo (IQR 12.8-21.8 mo) | for a maximum of six cycles)<br>n=99<br><br>Median age: 72.1 y (66.9-76.7 y) | for a maximum of ten cycles)<br>n=101<br><br>Median age: 71.8 y (66.7-77.3 y) | OR: 2.22 (95% CI 1.11-4.51)<br><br>PSMA SUVmean ≥10<br>OR: 12.19 (95% CI 3.42-58.76)<br><br>**Radiografic PFS**<br>PSMA SUVmean <10<br>HR: 0.85 (95% CI 0.59-1.24)<br><br>PSMA SUVmean ≥10<br>HR: 0.46 (95% CI 0.25-0.84)<br><br>**PSA PFS**<br>PSMA SUVmean <10<br>HR: 0.77 (95% CI 0.53-1.12)<br><br>PSMA SUVmean ≥10<br>HR: 0.45 (95% CI 0.25-0.80)<br><br>**PSA response**<br>FDG MTV <200 mL<br>Reference<br><br>FDG MTV ≥200 mL<br>OR: 0.44 (0.23-0.84)<br><br>**Radiografic PFS**<br>FDG MTV <200 mL | favourable response to [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617 than cabazitaxel, which provides guidance for optimal [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617 use. High FDG-PET MTV was associated with lower responses regardless of randomly assigned treatment, warranting further research for treatment intensification. | funders had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report, PET-CT images that were obtained as part of the eligibility assessment were centrally reviewed by three expert nuclear medicine physicians<br><br>OS is not yet published<br><br>Detailed list of conflict of interest reported in the paper.<br><br>Funding Prostate Cancer Foundation of Australia, Endocyte (a Novartis company), Australian Nuclear Science and Technology Organization, Movember, The Distinguished Gentleman's Ride, It's a Bloke Thing, and CAN4CANCER. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Reference<br><br>FDG MTV ≥200 mL<br>HR: 1.79 (1.28-2.52)<br><br>**PSA PFS**<br>FDG MTV <200 mL<br>Reference<br><br>FDG MTV ≥200 mL<br>HR: 1.44 (1.03-2.02)<br><br>There was no evidence that other PET parameters (PSMA-PET SUVmax, PSMA-PET MTV, FDG-PET SUVmax, and FDG-PET SUVmean) were more valuable markers of response or prognosis than PSMA-PET SUVmean or FDG-PET MTV. | | |
| Hofman, 2021<br><br>33581798 | RCT<br><br>NCT03392428 (TheraP)<br><br>1+ | We aimed to compare [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617 with cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. | n=200 men with mCRPC<br><br>2018-2019<br><br>Australia (11 centres)<br><br>Median follow-up: 18.4 mo (IQR 12.8-21.8 mo) | [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617<br>(intravenously, every 6 weeks for a maximum of six cycles)<br>n=99<br><br>Median age: 72.1 y (66.9-76.7 y) | Cabazitaxel<br>(20 mg/m² intravenously, every 3 weeks for a maximum of ten cycles)<br>n=101<br><br>Median age: 71.8 y (66.7-77.3 y) | **[$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617**<br>**vs. Cabazitaxel**<br>**PSA responses**<br>65/99 (66%) vs. 37/101 (37%), difference: 29% (16-42%), p<0.001<br><br>**radiographic Progression**<br>HR 0.64 [0.46–0.88]; p=0.0070<br><br>**PSA PFS** | [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617 compared with cabazitaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer led to a higher PSA response and fewer grade 3 or 4 adverse events. [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617 is a new effective class of therapy and a potential alternative to cabazitaxel. | Neither participants nor investigators were masked to group assignment, funders had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report, PET-CT images that were obtained as part of the eligibility assessment were centrally reviewed |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | HR 0.60 [0.44–0.83]; p=0.0017<br><br>**PFS at 12 mo**<br>19% (95% CI 12-27%) vs. 3% (1-9%)<br><br>**Median PFS**<br>5.2 mo (3.4-5.7 mo) vs. 5.1 mo (2.8-6 mo)<br><br>**Pain PFS**<br>HR 0.72 (95% CI 0.53-0.97) p=0.033<br><br>**Patient-reported outcomes** *(with clinical meaningful improvement of QoL)*<br>diarrhoea: 9 [95% CI 6–11] vs. 16 [13–19] p<0.0001<br>fatigue: 34 [31–38] vs. 40 [36–43]; p=0.027<br>social functioning: 79 [75–82] vs 73 [69–77]; p=0.030)<br>insomnia: 23 [20–27] vs 29 [25–33]; p=0.023<br><br>**Deterioration-free survival for global health status**<br>29% [95% CI 21–38] vs 13% [95% CI 7–21]; p=0.0002<br><br>**Grade 3–4 adverse** | | by three expert nuclear medicine physicians<br><br>OS is not yet published<br><br>Detailed list of conflict of interest reported in the paper.<br><br>Funding Prostate Cancer Foundation of Australia, Endocyte (a Novartis company), Australian Nuclear Science and Technology Organization, Movember, The Distinguished Gentleman's Ride, It's a Bloke Thing, and CAN4CANCER. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 32/98 (33%) vs. 45/85 (53%)<br><br>No deaths were attributed to [$^{177}$Lu]Lu-PSMA-617 | | |

Abbreviation

| | |
|---|---|
| ALP | Alkaline Phosphatase |
| BPI-SF | Brief Pain Inventory-Short Form |
| CT | Computed Tomography |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| FACT-P | Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate |
| FDG | 2-[$^{18}$F]fluoro-2-deoxy-D-glucose |
| HRQOL | Health-Related Quality of Life |
| IQR | Interquartil Range |
| LDH | Lactate Dehydrogenase |
| LoE | Level of Evidence |
| mCRPC | Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| MTV | Metabolic Tumour Volume |
| OS | Overall Survival |
| PET | Positron Emission Tomography |
| PPP | PSMA PET Progression |
| PFS | Progression-Free Survival |
| PSA | Prosrare-Specific Antigen |
| PSMA | Prostate-Specific Membrane Antigen |
| RLT | Radioligand Therapy |
| SUVmax | maximum Standardized Uptake Value |

| | | ADT + Docetaxel + Abirateron ± Bestrahlung | ADT + Docetaxel ± Bestrahlung | HR (Konfidenzintervall), Signifikanz |
|---|---|---|---|---|
| Nutzen: | Radiografisches progressionsfreies Überleben [Jahre] | 4,5 | 2,0 | 0,50 (99,9 % KI 0,34-0,71), p<0,0001 |
| | Medianes Gesamtüberleben (OS) [Jahre] | NE | 4,4 | 0,75 (95,1 % KI 0,59-0,95), p=0,017 |
| | Medianes OS, Low Volume Erkrankung [Jahre] | NE | NE | 0,83 (95,1 % KI 0,50-1,39), p=0,66 |
| | Medianes OS, High Volume Erkrankung [Jahre] | 5,1 | 3,5 | 0,72 (95,1 % KI 0,55-0,95), p=0,019 |
| Schaden: | Nebenwirkungen[1] | 63 % | 52 % | ≥ Grad 3 Ereignisse |
| | | | | Häufige schwere unerwünschte Ereignisse: |
| | | 22 % | 13 % | Hypertonie |
| | | 10 % | 9 % | Neutropenie |
| | | 6 % | 1 % | Hepatotoxizität |
| | | 5 % | 5 % | Febrile Neutropenie |
| | | 5 % | 4 % | gGT Transferase erhöht |
| | | 2 % | 1 % | erektile Dysfunktion |
| | | 4 % | 3 % | alkalische Phosphatase (im Blut) erhöht |
| | Behandlungs-bedingte Todesfälle | 7 (2 %) | 3 (1 %) | Grad 5 Ereignisse |

[1] häufige unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population

Evidenztabelle: **Lutetium**

Schlüsselfragen:

*40. Wann sollte die Indikation für eine Therapie mit Lutetium-177-PSMA beim mCRPC gestellt werden? (Endpunkte:Zeitpunkt für Start mit der Therapie mit Lutetium)*

| Reference | Study design | Patients | Intervention | Comparison | Conclusion of authors | Quality of evidence | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Wolf S. and Froukh R.F.I. 177Lu-PSMA Radioligand Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Update 2022. Decision Support Document No. 118 Update; 2023. Vienna: Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH. | SR<br><br>Includes: 3 RCTs<br><br>Literature search: December 2018 to December 2022 | Male patients (≥18 years old) with PSMA-positive mCRPC ( ICD-10 Code: Z19.2)<br><br>total 1071 patients<br><br>(age range: 68-72 yrs)<br><br>ECOG Status ≤2<br><br>Follow up range Range 18.4-20.3 months<br><br>**Diagnosis, imaging procedure Used for initial tumor evaluation:** 1 RCT not reported, 1 RCT CT, MRI, or bone-scan imaging, 1 RCT Ga-PSMA-11 PET/CT, biopsy | 177Lu-labelled PSMA inhibitor therapy administered intravenously<br><br>The active substance is the radionuclide 177-Lutetium (177Lu)<br><br>Available agents of the RLT with PSMA:<br>- 177Lu-PSMA-617 (Pluvicto®, Endocyte, a Novartis company, USA)<br>- 177Lu-PSMA-I&T (Scintomics GmbH, Germany)<br>- Agents synthesised by radiopharmacists | Best standard of care:<br><br>Chemotherapy, e.g.:<br>- Docetaxel (Docefrez/Taxotere®) + prednisone<br>- Cabazitaxel (Jevtana®) +prednisolone +/- carboplatin<br>- Mitoxantrone (Novantrone®) +prednisolone<br>- Estramustine (Emcyt®) + docetaxel + prednisolone<br><br>Hormonal agents, e.g:<br>- Enzalutamide (Xtandi®)<br>- Abiraterone (Zytiga®)<br><br>Radiopharmaceuticals, e.g.:<br>- Radium 223 (Xofigo®)<br><br>PARP inhibitors for HRRm, e.g.:<br>- Olaparib | hinsichtlich des Gesamtüberlebens: bei vorbehandelten mCRPC eine Überlegenheit von 177Lu-PSMA-617 in Kombination mit der Standardbehandlung (ohne zytotoxische Chemotherapie) gegenüber der Standardbehandlung alleine.<br><br>mögliche Überlegenheit der 177Lu-PSMA-617 Kombinationstherapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.<br><br>Für weitere randomisierte Evidenz zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit sind die Ergebnisse der längeren Nachbeobachtung der TheraP-Studie und laufende RCTs abzuwarten. | GRADE:<br>sehr niedrige bis moderate Vertrauenswurdigkeit der Evidenz zur Wirksamkeit;<br><br>niedrige Vertrauenswurdigkeit der Evidenz zur Sicherheit<br><br>Begründung: open-label Studiendesigns, fehlenden Daten, etc. | **Erweiterte Nachbeobachtung der TheraP Studie & laufende RCTs (n=8) sind abzuwarten → Re-evaluierung nicht vor 2025**<br><br>2 RCTs von Novartis gesponsert, 1 RCT Sponsor unbekannt<br><br>3 RCTs berichteten inkonsistente Abbruchquoten aufgrund von unerwünschten Ereignissen |

Ergebnistabelle:

*Table 4-1: Summary of findings table of Lu177-PSMA-617 as monotherapy or combination therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*

| Outcome | Anticipated absolute effects (95% CI) | Relative effect (95% CI) | Number of participants | Certainty | Comments |
|---|---|---|---|---|---|
| **Efficacy** | | | | | |
| **Overall survival** | **ITT:** 15.3 vs 11.3, p<0.001<br>**ITT[a]:** 14.6 vs 10.4, p=NR | **ITT:** HR 0.62 (0.52-0.74)<br>**ITT[a]:** HR 0.63 (0.51-0.79) | **1 RCT** [34]:<br>**ITT:** 831<br>**ITT[a]:** 385 | Moderate[b,c] | Median overall survival in months. |
| **Generic quality of life** | NR | | | | |
| **Health-related quality of life** | 63 (60-67) vs 60 (57-64), p=0.20 | NR | **1 RCT** [19]:<br>176/200 (88%) | Low[d,g,h] | **Mean global health status scores** assessed with the **EORTC-QLQ-C30**: higher scores indicate better HRQoL. |
| | 5.7 vs 2.2, p=NR | HR 0.54 (0.45-0.66) | **1 RCT** [34]:<br>**ITT[a]:** 385 | Low[c,f] | Median months until deterioration in the **FACT-P total score**. |
| | 5.9 vs 2.2, p=NR | HR 0.52 (0.43-0.63) | | | Median months until deterioration in the **BPI-SF total score**. |
| | S.s. improvement in the median total score in the 177Lu-PSMA-617 arm compared to the Docetaxel arm (p<0.01). S.s. changes in sub-domains in favour of the intervention:<br>▪ • Physical functioning (FPSI-DRS-P): p=0.02<br>▪ • Emotional functioning (FPSI-DRS-E): p=0.04<br>▪ • Treatment and side effects (FPSI-TSE): p<0.01 | | **1 RCT** [35]:<br>**PP:** 35 | Very low[f,i,j] | Assessed with the **NCCN-FACT-FPSI**: a higher score indicates better HRQoL. |
| **Progression-free survival** | ▪ **177Lu-PSMA-617 vs Cabazitaxel (n=200):** 5.1. vs 5.1, HR NR, p=NR<br>▪ **177Lu-PSMA-617 & standard care vs standard care (n=581):** 8.7 vs 3.4, HR 0.40, 99.2% CI 0.29-0.57, p<0.001<br>▪ **177Lu-PSMA-617 vs Docetaxel (n=40):** 4.9 vs 4.9, HR 0.90, 95% CI 0.46-17.77, p=0.98 | | **3 RCTs** [19, 34, 35]:<br>1,071 | Low[c,f,k] | Median progression-free survival in months. |
| **Safety** | | | | | |
| **Treatment-related deaths** | n (%):<br>▪ **177Lu-PSMA-617 vs Cabazitaxel (n=183):** 0 (0) vs 0 (0)<br>▪ **177Lu-PSMA-617 & standard care vs standard care (n=734):** 5 (0.9)[m] vs 0 (0)<br>▪ **177Lu-PSMA-617 vs Docetaxel (n=40):** 2 (10) vs 1(5)[n,o] | | **3 RCTs** [19, 34, 35]:<br>957 | Low[c,f,l] | Number of grade 5 treatment-related AEs according to CTCAE. |
| **Grade 3-4 adverse events** | Any AEs, n (%):<br>▪ **177Lu-PSMA-617 vs Cabazitaxel (n=183):** 32 (33) vs 45 (53)<br>▪ **177Lu-PSMA-617 & standard care vs standard care (n=734):** 279 (52.7) vs 78 (38.0)<br>Treatment-related AEs, n (%):<br>▪ **177Lu-PSMA-617 vs Cabazitaxel (n=183):** NR<br>▪ **177Lu-PSMA-617 & standard care vs standard care (n=734):** 150 (28.4) vs 8 (3.9)<br>Treatment-related SAEs, n (%):<br>▪ **177Lu-PSMA-617 vs Cabazitaxel (n=183):** NR<br>▪ **177Lu-PSMA-617 & standard care vs standard care (n=734):** 43 (8.1) vs 5 (2.4) | | **2 RCTs** [19, 34]:<br>917 | Low[c,f] | Any and treatment-related AEs according to CTCAE. |
| | **n (%):**<br>6 (30) vs 10 (50), p=0.20 | Difference:<br>20% (-10-45) | **1 RCT** [35][p]:<br>**ITT:** 40 | Low[f,p] | Treatment-emergent AEs grades 3-5[q] according to CTCAE. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Inclusion criteria** | Male adults with:<br>■ Metastatic castration-resistant prostate cancer who had been previously treated with Docetaxel and for whom cabazitaxel was considered the next appropriate standard treatment.<br>■ Adequate renal, haematological, and liver function.<br>■ Progressive disease with rising PSA level[26].<br>■ Target or non-target lesions according to RECIST 1.1.<br>■ Significant PSMA avidity on 68Ga-PSMA PET/CT[27].<br>■ ECOG performance status ≤2.<br>■ Estimated life expectancy >12 weeks. | Male adults with:<br>■ Castration-resistant prostate cancer and at least one metastatic lesion on baseline CT, MRI, or bone scan imaging.<br>■ PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer was defined as at least one PSMA-positive metastatic lesion and no PSMA-negative lesions [28].<br>■ Diagnostic-grade CT scans were also available for all the patients[29].<br>■ Disease progression after the receipt of previous treatments, both with one or more approved androgen-receptor–pathway inhibitors and with either one or two taxane regimens[30].<br>■ An ECOG performance status score of 0 to 2 (on a scale from 0 to 5, with higher numbers indicating greater disability).<br>■ A life expectancy of at least 6 months.<br>■ Adequate organ and bone marrow function. | Male adults with:<br>■ Biopsy-proven adenocarcinoma prostate and castration-resistant disease.<br>■ Metastatic disease on Ga-PSMA-11 PET/CT with significant PSMA expression[31].<br>■ Chemotherapy-naïve.<br>■ Prior treatment of NAADs.<br>■ An ECOG performance score ≤2.<br>■ Adequate haematological, renal and liver function reserve. |

## *41. Welchen Stellenwert hat die molekulare Diagnostik auf HRR-Mutationen auf das Ergebnis der Therapie mit diesen neu zugelassenen Medikamenten/Medikamentenkombinationen für Patienten mit mCRPC?*

**Endpunkte**: ORR, OS, PFS, DFS, Toxizitäten und QoL

| Referenz | Studien-charakteristika / LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Systematische Reviews** | | | | | | | | |
| Alameddine, 2023<br><br>37887569 | Systematic review with meta-analysis<br><br>1+ | We aim to better characterize the PFS and OS in mCRPC patients treated with PARPis and determine the subgroup of patients with this<br>disease who can benefit from these medications at maximum. | n=7 RCTs<br><br>patients with mCRPC<br><br>Seach date: 30 May 2023 | PARP with or without ARPI (abiraterone acetate or enzalutamide) | standard care<br>(ARPI or docetaxel) | **PARPi vs. Standard care**<br>**PFS in patients without HRR gene mutation** (n=4)<br>HR: 0.747 (95% CI 0.637-0.877) p=0.00 I²=0% | Our meta-analysis of clinical trials found that PARPis in combination with novel hormonal agents may improve PFS and OS in patients with mCRPC, regardless of<br>their HRR gene mutation status. | The study protocol was not registered. No reported sources of funding for the studies included in the review. Results are reported from fixed-effect models, although random-effect models were planned.<br><br>The authors declare no conflict of interest.<br><br>This research received no external funding. |
| **Randomisierte kontrollierte Studien** | | | | | | | | |
| Agarwal 2023,<br>37285865 | RCT<br><br>NCT03395197 (TALAPRO-2)<br><br>1+ | We aimed to compare the efficacy and safety of talazoparib plus enzalutamide<br>versus enzalutamide alone in patients with mCRPC. | n= 805 patients with mCRPC<br><br>HRR-deficient:<br>n= 169 (21%)<br>HRR-non-eficient: n= 636 (79%)<br><br>BRCA | n= 402 patients (0.5mg<br>Talazoparib plus 160mg enzalutamide orally once daily)<br><br>Mean age:<br>71 y (66–76 y) | n= 403 patients (placebo plus 160mg enzalutamide orally once daily)<br><br>Mean age:<br>71 y (65–76 y) | **Patients with HRR gene alteration status of deficient - median rPFS:**<br>talazoparib plus enzalutamide<br>(95% CI 27.9 (16.6–not reached)<br>placebo plus enzalutamide<br>16.4 (10.9–24.6) | Talazoparib plus enzalutamide resulted in clinically meaningful and statistically significant<br>improvement in rPFS versus standard of care enzalutamide as first-line treatment for patients with mCRPC. Final<br>overall survival data and additional long-term safety follow-up | Sponsor, patients, and investigators were masked to talazoparib or placebo, while enzalutamide was open-label.<br><br>Conflicts of interest and funding: NA has received an honorarium for consultancy since May, 2020, from diverse pharmaceutical |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | alterations:<br>Talazoparib:<br>n= 27 (7%)<br>Placebo:<br>n= 32 (8%)<br><br>2019- 2020<br><br>223 hospitals,<br>cancer centres, medical centres in 26 countries.<br><br>Median follow-up: rPFS:<br>Talazoparib: 24.9 months (IQR 21.9–30.2)<br>Placebo:<br>24.6 months (14.4–30.2) | **Median duration of treatment**:<br>Talazoparib:<br>19.8 mo (IQR 8.8–26.9 mo)<br><br>Enzalutamide in the talazoparib group:<br>22.2 mo (9.9–28.1 mo) | **Median duration of treatment**:<br>Placebo: 16.1 mo (6.5–25.0 mo)<br><br>Enzalutamide in the placebo group: 16.6 mo (6.7–25.1 mo) | Stratified - HR: 0.46 (95% CI 0.30–0.70); p=0·0003<br><br>**Patients with HRR gene alteration status of non-deficient or unknown - median rPFS:**<br>talazoparib plus enzalutamide<br>(95% CI Not reached (27.5–not reached)<br>placebo plus enzalutamide<br>22.5 (19.1–30.5)<br>Stratified - HR: 0.70 (95% CI 0.54–0.89); p=0.0039<br><br>**Patients with HRR gene alteration status of non-deficient by prospective tumour tissue testing – median rPES:**<br>talazoparib plus enzalutamide<br>(95% CI Not reached (25.8–not reached)<br>placebo plus enzalutamide<br>22.1 (16.6–not reached) | will further clarify the clinical benefit of the treatment<br>combination in patients with and without tumour HRR gene alterations. | companies (detailed list in the paper).<br>Study was sponsored by Pfizer. Astellas Pharma provided enzalutamide. Editorial and medical writing support was provided by Emily Messina and Annette Smith, on behalf of CMC AFFINITY, a division of IPG Health Medical Communications, and was funded by Pfizer. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Unstratified – HR: 0.66 (95% CI 0.49–0.91);<br>p=0.0092<br><br>**BRCA gene alterations vs. placebo**:<br>Talazoparib:<br>HR 0.23; 95% CI 0.10–0.53; p=0.0002<br><br>**Non-BRCA gene alterations vs.placebo:**<br>HR 0.66; 0.39–1.12; p=0.12<br><br>Talazoparib (n= 398): most common treatment-emergent adverse events (grade >3): anaemia [46%], neutropenia [18%], fatigue [4%]. Treatment-related deaths:<br>Talazoparib: n= 0 pat.<br>Placebo: n= 2 pat. (<1%) | | |
| Chi, 2023<br><br>36952634 | RCT<br><br>NCT03748641 | The phase III MAGNITUDE study<br>prospectively enrolled patients into two cohorts on | n=423 patients with mCRPC<br>HRR+ (n=423) | Niraparib (200 mg once daily with abiraterone acetate 1,000 mg once daily | Abiraterone acetate 1,000 mg once daily plus prednisone | **Niraparib vs. AAP**<br>**HRR+ cohort**<br>radiographic PFS | Combination treatment with niraparib+AAP significantly lengthened radiographic PFS in | Randomisation process not clearly described, double-blind study, radiographic progression assessed |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (MAGNITUDE)<br><br>1+ | the basis of HRR biomarker status and compared the efficacy and safety of<br>niraparib and abiraterone acetate plus prednisone (niraparib+AAP) versus placebo+AAP as first-line treatment for patients with mCRPC. | HRR- (n=247)<br><br>Age:<br>HRR+: 69.0 y (43-100 y)<br><br>2019-2021<br><br>worldwide (26 countries)<br><br>Median follow-up:<br>HRR+: 18.6 mo (range 0.3-29 mo) | plus prednisone<br>5 mg twice daily)<br>n=212 patients with HRR+<br>n=123 patients with HRR- | 5 mg twice daily<br>n=211 patients with HRR+<br>n=124 patients with HRR- | 16.5 vs. 13.7 mo; HR 0.73 (95% CI, 0.56-0.96) p=0.022<br><br><u>Time to PSA progression</u><br>18.5 vs. 9.3 mo; HR 0.57 (95% CI 0.43-0.76) p<0.001<br><br><u>OS</u><br>not estimable; HR 0.94 (95% CI 0.66-1.36) p=0.73<br><br><u>ORR</u><br>RR: 2.13, p<0.001<br><br><u>FACT-P total score</u><br>changes over time between treatment arms were similar as determined by FACT-P total score<br><br>**Any TEAEs**<br>**Grade 3**<br>Niraparib: 119/212 (56.1%)<br>AAP: 90/211 (42.7%)<br><br>**Grade 4** | patients with HRR+ mCRPC compared with standard-of-care AAP. | by blinded independent central review.<br><br>On the basis of the prespecified criteria, futility was declared for<br>the HRR- cohort in August 2020, which was closed<br>to further enrollment on the basis of Independent Data Monitoring Committee recommendations.<br><br>supported by Janssen Research & Development, LLC.<br><br>Disclosures provided by the authors are available with this article at DOI |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Niraparib: 23/212 (10.8%)<br>AAP: 8/211 (3.8%)<br><br>**HRR- cohort**<br><u>radiographic PFS</u><br>12 vs. not estimable; HR 1.03 (95% CI, 0.63-1.76)<br><br><u>Time to PSA progression</u><br>not estimable; HR 1.03 (95% CI 0.67-1.59) | | |
| Fizazi, 2023<br><br>36795891 | RCT<br><br>NCT02975934<br>(TRITON3)<br><br>1- | We report the primary<br>results of the trial. | n=405 patients who had mCRPC with a BRCA1, BRCA2, or ATM alteration<br>and who had disease progression after treatment with a second-generation ARPI<br><br>2017-2022<br><br>143 sites in 12 countries | Rucaparib (600 mg oral twice daily)<br>n=270<br>BRCA (n=201)<br>ARM (n=69)<br><br>Median age: 70 y (45–90 y) | physician's choice of:<br>docetaxel (administered intravenously at a dose of 75 mg/m2 every 3 weeks, up to a maximum of 10 cycles + prednisone or prednisolone 5 mg twice daily<br>abiraterone acetate (administered orally at a starting dose of 1000 mg once daily + prednisone 10 mg once daily<br>enzalutamide (administered | **Rucaparid vs. control**<br>**Imaging-based median PFS**<br><u>Intention-to-treat</u><br>10.2 mo vs 6.4 mo; HR 0.61 (95% CI 0.47-0.80), p<0.001<br><br><u>BRCA subgroup</u><br>11.2 mo vs 6.4 mo; HR 0.5 (95% CI 0.36-0.36) p<0.001<br><br><u>ATM subgroup</u><br>8.1 mo vs 6.8 mo; HR 0.95 (95% CI 0.59-1.52) | The duration of imaging-based progression-free survival was significantly longer with rucaparib than with a control medication among patients who had metastatic, castration-resistant prostate cancer with a BRCA alteration. | open label, allocation concealment not clearly described<br><br>conflict of interest and median follow-up not reported<br><br>Funded by Clovis Oncology. Dr. Abida's work is supported<br>by a grant from the National Cancer Institute. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | orally at a starting dose of 160 mg once daily)<br><br>n=135<br><br>BRCA (n=101)<br><br>ARM (n=34)<br><br>Median age: 71 y (47–92 y) | **Time to PSA progression**<br><br><u>Intention-to-treat</u><br><br>5.7 mo vs 3.6 mo; HR 0.63 (95% CI 0.49-0.81)<br><br><u>BRCA subgroup</u><br><br>6.6 mo vs 3.8 mo; HR 0.52 (95% CI 0.38-0.70)<br><br><u>ATM subgroup</u><br><br>not reported<br><br>**Objective response rate**<br><br><u>Intention-to-treat</u><br><br>35% vs. 16%<br><br><u>BRCA subgroup</u><br><br>45% vs. 17%<br><br><u>ATM subgroup</u><br><br>0% vs. 14%<br><br>**Median duration of response**<br><br><u>Intention-to-treat</u><br><br>7.4 mo vs 7.4 mo; HR 0.86 (95% CI 0.36-2.04) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | BRCA subgroup<br>Intention-to-treat<br>7.5 mo vs 7.4 mo; HR 0.75 (95% CI 0.27-2.1)<br><br>ATM subgroup<br>4.8 mo vs 11 mo; HR 5.9 (95% CI 0.07-535.35)<br><br>**OS (interim analysis at 62 mo)**<br>Intention-to-treat<br>23.6 mo vs 20.9 mo; HR 0.94 (95% CI 0.72-1.32)<br><br>BRCA subgroup<br>24.3 mo vs 20.8 mo; HR 0.81 (95% CI 0.58-1.12) p=0.21<br><br>ATM subgroup<br>21.1 mo vs 21.7 mo; HR 1.2 (95% CI 0.74-1.95)<br><br>**Any adverse event**<br>**Grade ≥3**<br>Rucaparid: 161/270 (60%) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Docetaxel: 43/71 (61%)<br>Second-Generation ARPI: 26/59 (44%)<br><br>**Most common adverse events**<br>Rucaparid: fatigue, nausea, anemia, decreased hemoglobin<br>Control group: fatigue, diarrhea, and neuropathy | | |
| Mateo, 2020<br><br>31806540 | RCT<br><br>NCT01682772(TOPARP-B)<br><br>1- | The TOPARP-B trial aims to prospectively validate the association between DDR gene aberrations and response to olaparib in mCRPC. | n=98 men with mCRPC previously treated with one or two taxane chemotherapy regimens<br>and with an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2 or less<br><br>2015-2018<br><br>United Kingdom (17 hospitals)<br><br>Median | olaparib<br>(300 mg<br>twice daily)<br>n=49<br><br>Age: 67.3 y (61.2-72.1 y) | olaparib<br>(400 mg<br>twice daily)<br>n=49<br><br>Age: 67.6 y (63.2-72.7 y) | **Composite overall response**<br>300 mg: 18/46 (39.1%; 95% CI 25.1–54.6)<br>400 mg: 25/46 (54.3%; 95% CI 39-69.1)<br><br>**Radiological response**<br>300 mg: 6/37 (16.2%; 95% CI 6.2–32)<br>400 mg: 8/33 (24.2%; 95% CI 11.1-42.3)<br><br>**Median PFS**<br>300 mg: 5.4 mo (95% CI 3-5.6) | Olaparib has antitumour activity against mCRPC with DDR gene<br>aberrations, supporting the implementation of genomic stratification of metastatic castration-resistant prostate<br>cancer in clinical practice. | multicentre, open-label, investigator-initiated,<br>randomised phase 2 trial, blinding of outcome assessment unclear,<br><br>Detailed list of conflict of interest reported in the paper.<br><br>Funding: Cancer Research UK, AstraZeneca, Prostate Cancer UK, the Prostate Cancer Foundation, the Experimental Cancer Medicine Centres Network, and the National Institute for Health Research Biomedical Research Centres. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | follow-up: 24.8 mo (IQR 16.7–35.9) | | | 400 mg: 5.5 (95% CI 3.6-6.5)<br><br>**Median OS**<br>300 mg: 10.1 mo (95% CI 9-17.7)<br>400 mg: 14.3 (95% CI 9.7-18.9)<br><br>**Serious adverse events**<br>300 mg: 49 events in 22 patients<br>400 mg: 58 events in 24 patients<br><br>most common grade 3–4 adverse event: in both cohorts was anaemia<br>death possibly related to treatment: 1 in the 300 mg group (myocardial infarction) | | |

Abbreviation

| | |
|---|---|
| AAP | Abiraterone Acetate plus Prednisone |
| ARPI | Androgen Receptor Pathway Inhibitor |
| DDR | DNA Damage Response |
| FACT-P | Functional Assessment of Cancer Therapy—Prostate |
| HRR | Homologous Recombination Repair |
| IQR | Interquartil Range |
| LoE | Level of Evidence |
| mCRPC | metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer |
| mo | month |
| ORR | Overall Response Rate |
| OS | Overall Survival |
| PARPi | Poly-ADP ribose polymerase inhibitors |
| PFS | Progression-Free Survival |

RCT Randomized Controlled Trial
TEAE Treatment-Emergent Adverse Event

| | | ADT + Docetaxel + Abirateron ± Bestrahlung | ADT + Docetaxel ± Bestrahlung | HR (Konfidenzintervall), Signifikanz |
|---|---|---|---|---|
| Nutzen: | Radiografisches progressionsfreies Überleben [Jahre] | 4,5 | 2,0 | 0,50 (99,9 % KI 0,34-0,71), p<0,0001 |
| | Medianes Gesamtüberleben (OS) [Jahre] | NE | 4,4 | 0,75 (95,1 % KI 0,59-0,95), p=0,017 |
| | Medianes OS, Low Volume Erkrankung [Jahre] | NE | NE | 0,83 (95,1 % KI 0,50-1,39), p=0,66 |
| | Medianes OS, High Volume Erkrankung [Jahre] | 5,1 | 3,5 | 0,72 (95,1 % KI 0,55-0,95), p=0,019 |
| Schaden: | Nebenwirkungen[1] | 63 % | 52 % | ≥ Grad 3 Ereignisse |
| | | | | Häufige schwere unerwünschte Ereignisse: |
| | | 22 % | 13 % | Hypertonie |
| | | 10 % | 9 % | Neutropenie |
| | | 6 % | 1 % | Hepatotoxizität |
| | | 5 % | 5 % | Febrile Neutropenie |
| | | 5 % | 4 % | gGT Transferase erhöht |
| | | 2 % | 1 % | erektile Dysfunktion |
| | | 4 % | 3 % | alkalische Phosphatase (im Blut) erhöht |
| | Behandlungs-bedingte Todesfälle | 7 (2 %) | 3 (1 %) | Grad 5 Ereignisse |

[1] häufige unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population

*42. Welche Bildgebung/Kriterien ist für die Indikationsstellung für Pluvicto notwendig? (Endpunkte: Bildgebung/Kriterien)*

*43. Welchen Stellenwert hat die molekulare Diagnostik auf HRR-Mutationen auf das Ergebnis der Therapie mit diesen neu zugelassenen Medikamenten/Medikamentenkombinationen für Patienten mit mCRPC?*

**Endpunkte**: ORR, OS, PFS, DFS, Toxizitäten und QoL

| Referenz | Studien-charakteristika / LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Systematische Reviews** | | | | | | | | |
| Alameddine, 2023<br><br>37887569 | Systematic review with meta-analysis<br><br>1+ | We aim to better characterize the PFS and OS in mCRPC patients treated with PARPis and determine the subgroup of patients with this<br>disease who can benefit from these medications at maximum. | n=7 RCTs<br><br>patients with mCRPC<br><br>Seach date: 30 May 2023 | PARP with or without ARPI (abiraterone acetate or enzalutamide) | standard care<br>(ARPI or docetaxel) | **PARPi vs. Standard care**<br>**PFS in patients without HRR gene mutation** (n=4)<br>HR: 0.747 (95% CI 0.637-0.877) p=0.00 I²=0% | Our meta-analysis of clinical trials found that PARPis in combination with novel hormonal agents may improve PFS and OS in patients with mCRPC, regardless of<br>their HRR gene mutation status. | The study protocol was not registered. No reported sources of funding for the studies included in the review. Results are reported from fixed-effect models, although random-effect models were planned.<br><br>The authors declare no conflict of interest.<br><br>This research received no external funding. |
| **Randomisierte kontrollierte Studien** | | | | | | | | |
| Agarwal 2023,<br>37285865 | RCT<br><br>NCT03395197 (TALAPRO-2)<br><br>1+ | We aimed to compare the efficacy and safety of talazoparib plus enzalutamide<br>versus enzalutamide alone in patients with mCRPC. | n= 805 patients with mCRPC<br><br>HRR-deficient:<br>n= 169 (21%)<br>HRR-non-eficient: n= 636 (79%) | n= 402 patients (0.5mg<br>Talazoparib plus 160mg enzalutamide orally once daily)<br><br>Mean age:<br>71 y (66–76 y) | n= 403 patients (placebo plus 160mg enzalutamide orally once daily)<br><br>Mean age: | **Patients with HRR gene alteration status of deficient - median rPFS:**<br>talazoparib plus enzalutamide<br>(95% CI 27.9 (16.6–not reached)<br>placebo plus enzalutamide<br>16.4 (10.9–24.6) | Talazoparib plus enzalutamide resulted in clinically meaningful and statistically significant<br>improvement in rPFS versus standard of care enzalutamide as first-line treatment for patients with mCRPC. Final | Sponsor, patients, and investigators were masked to talazoparib or placebo, while enzalutamide was open-label.<br><br>Conflicts of interest and funding: NA has received an honorarium for consultancy since May, 2020, from |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | BRCA alterations:<br>Talazoparib:<br>n= 27 (7%)<br>Placebo:<br>n= 32 (8%)<br><br>2019- 2020<br><br>223 hospitals,<br>cancer centres, medical centres in 26 countries.<br><br>Median follow-up: rPFS:<br>Talazoparib: 24.9 months (IQR 21.9–30.2)<br>Placebo:<br>24.6 months (14.4–30.2) | **Median duration of treatment**:<br>Talazoparib:<br>19.8 mo (IQR 8.8–26.9 mo)<br><br>Enzalutamide in the talazoparib group:<br>22.2 mo (9.9–28.1 mo) | 71 y (65–76 y)<br><br>**Median duration of treatment**:<br>Placebo: 16.1 mo (6.5–25.0 mo)<br><br>Enzalutamide in the placebo group: 16.6 mo (6.7–25.1 mo) | Stratified - HR: 0.46 (95% CI 0.30–0.70); p=0·0003<br><br>**Patients with HRR gene alteration status of non-deficient or unknown - median rPFS:**<br>talazoparib plus enzalutamide<br>(95% CI Not reached (27.5–not reached)<br>placebo plus enzalutamide<br>22.5 (19.1–30.5)<br>Stratified - HR: 0.70 (95% CI 0.54–0.89); p=0.0039<br><br>**Patients with HRR gene alteration status of non-deficient by prospective tumour tissue testing – median rPES:**<br>talazoparib plus enzalutamide<br>(95% CI Not reached (25.8–not reached)<br>placebo plus enzalutamide<br>22.1 (16.6–not reached) | overall survival data and additional long-term safety follow-up will further clarify the clinical benefit of the treatment<br>combination in patients with and without tumour HRR gene alterations. | diverse pharmaceutical companies (detailed list in the paper).<br>Study was sponsored by Pfizer. Astellas Pharma provided enzalutamide. Editorial and medical writing support was provided by Emily Messina and Annette Smith, on behalf of CMC AFFINITY, a division of IPG Health Medical Communications, and was funded by Pfizer. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Unstratified – HR: 0.66 (95% CI 0.49–0.91);<br>p=0.0092<br><br>**BRCA gene alterations vs. placebo**:<br>Talazoparib:<br>HR 0.23; 95% CI 0.10–0.53; p=0.0002<br><br>**Non-BRCA gene alterations vs.placebo:**<br>HR 0.66; 0.39–1.12; p=0.12<br><br>Talazoparib (n= 398): most common treatment-emergent adverse events (grade >3): anaemia [46%], neutropenia [18%], fatigue [4%]. Treatment-related deaths:<br>Talazoparib: n= 0 pat.<br>Placebo: n= 2 pat. (<1%) | | |
| Chi, 2023<br><br>36952634 | RCT<br><br>NCT03748641 | The phase III MAGNITUDE study<br>prospectively enrolled patients into two cohorts on | n=423 patients with mCRPC<br>HRR+ (n=423) | Niraparib (200 mg once daily with abiraterone acetate 1,000 mg once daily | Abiraterone acetate 1,000 mg once daily plus prednisone | **Niraparib vs. AAP**<br>**HRR+ cohort**<br>radiographic PFS | Combination treatment with niraparib+AAP significantly lengthened radiographic PFS in | Randomisation process not clearly described, double-blind study, radiographic progression assessed |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (MAGNITUDE)<br><br>1+ | the basis of HRR biomarker status and compared the efficacy and safety of<br>niraparib and abiraterone acetate plus prednisone (niraparib+AAP) versus placebo+AAP as first-line treatment for patients with mCRPC. | HRR- (n=247)<br><br>Age:<br>HRR+: 69.0 y (43-100 y)<br><br>2019-2021<br><br>worldwide (26 countries)<br><br>Median follow-up:<br>HRR+: 18.6 mo (range 0.3-29 mo) | plus prednisone<br>5 mg twice daily)<br>n=212 patients with HRR+<br>n=123 patients with HRR- | 5 mg twice daily<br>n=211 patients with HRR+<br>n=124 patients with HRR- | 16.5 vs. 13.7 mo; HR 0.73 (95% CI, 0.56-0.96) p=0.022<br><br><u>Time to PSA progression</u><br>18.5 vs. 9.3 mo; HR 0.57 (95% CI 0.43-0.76) p<0.001<br><br><u>OS</u><br>not estimable; HR 0.94 (95% CI 0.66-1.36) p=0.73<br><br><u>ORR</u><br>RR: 2.13, p<0.001<br><br><u>FACT-P total score</u><br>changes over time between treatment arms were similar as determined by FACT-P total score<br><br>**Any TEAEs**<br>**Grade 3**<br>Niraparib: 119/212 (56.1%)<br>AAP: 90/211 (42.7%)<br><br>**Grade 4** | patients with HRR+ mCRPC compared with standard-of-care AAP. | by blinded independent central review.<br><br>On the basis of the prespecified criteria, futility was declared for<br>the HRR- cohort in August 2020, which was closed<br>to further enrollment on the basis of Independent Data Monitoring Committee recommendations.<br><br>supported by Janssen Research & Development, LLC.<br><br>Disclosures provided by the authors are available with this article at DOI |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Niraparib: 23/212 (10.8%)<br>AAP: 8/211 (3.8%)<br><br>**HRR- cohort**<br><u>radiographic PFS</u><br>12 vs. not estimable; HR 1.03 (95% CI, 0.63-1.76)<br><br><u>Time to PSA progression</u><br>not estimable; HR 1.03 (95% CI 0.67-1.59) | | |
| Fizazi, 2023<br><br>36795891 | RCT<br><br>NCT02975934<br>(TRITON3)<br><br>1- | We report the primary<br>results of the trial. | n=405 patients who had mCRPC with a BRCA1, BRCA2, or ATM alteration<br>and who had disease progression after treatment with a second-generation ARPI<br><br>2017-2022<br><br>143 sites in 12 countries | Rucaparib (600 mg oral twice daily)<br>n=270<br>BRCA (n=201)<br>ARM (n=69)<br><br>Median age: 70 y (45–90 y) | physician's choice of:<br>docetaxel (administered intravenously at a dose of 75 mg/m2 every 3 weeks, up to a maximum of 10 cycles + prednisone or prednisolone 5 mg twice daily<br>abiraterone acetate (administered orally at a starting dose of 1000 mg once daily + prednisone 10 mg once daily<br>enzalutamide (administered | **Rucaparid vs. control**<br>**Imaging-based median PFS**<br><u>Intention-to-treat</u><br>10.2 mo vs 6.4 mo; HR 0.61 (95% CI 0.47-0.80), p<0.001<br><br><u>BRCA subgroup</u><br>11.2 mo vs 6.4 mo; HR 0.5 (95% CI 0.36-0.36) p<0.001<br><br><u>ATM subgroup</u><br>8.1 mo vs 6.8 mo; HR 0.95 (95% CI 0.59-1.52) | The duration of imaging-based progression-free survival was significantly longer with rucaparib than with a control medication among patients who had metastatic, castration-resistant prostate cancer with a BRCA alteration. | open label, allocation concealment not clearly described<br><br>conflict of interest and median follow-up not reported<br><br>Funded by Clovis Oncology. Dr. Abida's work is supported<br>by a grant from the National Cancer Institute. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | orally at a starting dose of 160 mg once daily)<br><br>n=135<br><br>BRCA (n=101)<br><br>ARM (n=34)<br><br>Median age: 71 y (47–92 y) | **Time to PSA progression**<br><br><u>Intention-to-treat</u><br><br>5.7 mo vs 3.6 mo; HR 0.63 (95% CI 0.49-0.81)<br><br><u>BRCA subgroup</u><br><br>6.6 mo vs 3.8 mo; HR 0.52 (95% CI 0.38-0.70)<br><br><u>ATM subgroup</u><br><br>not reported<br><br>**Objective response rate**<br><br><u>Intention-to-treat</u><br><br>35% vs. 16%<br><br><u>BRCA subgroup</u><br><br>45% vs. 17%<br><br><u>ATM subgroup</u><br><br>0% vs. 14%<br><br>**Median duration of response**<br><br><u>Intention-to-treat</u><br><br>7.4 mo vs 7.4 mo; HR 0.86 (95% CI 0.36-2.04) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | BRCA subgroup<br>Intention-to-treat<br>7.5 mo vs 7.4 mo; HR 0.75 (95% CI 0.27-2.1)<br><br>ATM subgroup<br>4.8 mo vs 11 mo; HR 5.9 (95% CI 0.07-535.35)<br><br>**OS (interim analysis at 62 mo)**<br>Intention-to-treat<br>23.6 mo vs 20.9 mo; HR 0.94 (95% CI 0.72-1.32)<br><br>BRCA subgroup<br>24.3 mo vs 20.8 mo; HR 0.81 (95% CI 0.58-1.12) p=0.21<br><br>ATM subgroup<br>21.1 mo vs 21.7 mo; HR 1.2 (95% CI 0.74-1.95)<br><br>**Any adverse event**<br>**Grade ≥3**<br>Rucaparid: 161/270 (60%) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Docetaxel: 43/71 (61%)<br>Second-Generation ARPI: 26/59 (44%)<br><br>**Most common adverse events**<br>Rucaparid: fatigue, nausea, anemia, decreased hemoglobin<br>Control group: fatigue, diarrhea, and neuropathy | | |
| Mateo, 2020<br><br>31806540 | RCT<br><br>NCT01682772(TOPARP-B)<br><br>1- | The TOPARP-B trial aims to prospectively validate the association between DDR gene aberrations and response to olaparib in mCRPC. | n=98 men with mCRPC previously treated with one or two taxane chemotherapy regimens<br>and with an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2 or less<br><br>2015-2018<br><br>United Kingdom (17 hospitals)<br><br>Median | olaparib<br>(300 mg<br>twice daily)<br>n=49<br><br>Age: 67.3 y (61.2-72.1 y) | olaparib<br>(400 mg<br>twice daily)<br>n=49<br><br>Age: 67.6 y (63.2-72.7 y) | **Composite overall response**<br>300 mg: 18/46 (39.1%; 95% CI 25.1–54.6)<br>400 mg: 25/46 (54.3%; 95% CI 39-69.1)<br><br>**Radiological response**<br>300 mg: 6/37 (16.2%; 95% CI 6.2–32)<br>400 mg: 8/33 (24.2%; 95% CI 11.1-42.3)<br><br>**Median PFS**<br>300 mg: 5.4 mo (95% CI 3-5.6) | Olaparib has antitumour activity against mCRPC with DDR gene<br>aberrations, supporting the implementation of genomic stratification of metastatic castration-resistant prostate<br>cancer in clinical practice. | multicentre, open-label, investigator-initiated,<br>randomised phase 2 trial, blinding of outcome assessment unclear,<br><br>Detailed list of conflict of interest reported in the paper.<br><br>Funding: Cancer Research UK, AstraZeneca, Prostate Cancer UK, the Prostate Cancer Foundation, the Experimental Cancer Medicine Centres Network, and the National Institute for Health Research Biomedical Research Centres. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | follow-up: 24.8 mo (IQR 16.7–35.9) | | | 400 mg: 5.5 (95% CI 3.6-6.5)<br><br>**Median OS**<br>300 mg: 10.1 mo (95% CI 9-17.7)<br>400 mg: 14.3 (95% CI 9.7-18.9)<br><br>**Serious adverse events**<br>300 mg: 49 events in 22 patients<br>400 mg: 58 events in 24 patients<br><br>most common grade 3–4 adverse event: in both cohorts was anaemia<br>death possibly related to treatment: 1 in the 300 mg group (myocardial infarction) | | |

Abbreviation

| | |
|---|---|
| AAP | Abiraterone Acetate plus Prednisone |
| ARPI | Androgen Receptor Pathway Inhibitor |
| DDR | DNA Damage Response |
| FACT-P | Functional Assessment of Cancer Therapy—Prostate |
| HRR | Homologous Recombination Repair |
| IQR | Interquartil Range |
| LoE | Level of Evidence |
| mCRPC | metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer |
| mo | month |
| ORR | Overall Response Rate |
| OS | Overall Survival |
| PARPi | Poly-ADP ribose polymerase inhibitors |
| PFS | Progression-Free Survival |

RCT Randomized Controlled Trial
TEAE Treatment-Emergent Adverse Event

| | | ADT + Docetaxel + Abirateron ± Bestrahlung | ADT + Docetaxel ± Bestrahlung | HR (Konfidenzintervall), Signifikanz |
|---|---|---|---|---|
| Nutzen: | Radiografisches progressionsfreies Überleben [Jahre] | 4,5 | 2,0 | 0,50 (99,9 % KI 0,34-0,71), p<0,0001 |
| | Medianes Gesamtüberleben (OS) [Jahre] | NE | 4,4 | 0,75 (95,1 % KI 0,59-0,95), p=0,017 |
| | Medianes OS, Low Volume Erkrankung [Jahre] | NE | NE | 0,83 (95,1 % KI 0,50-1,39), p=0,66 |
| | Medianes OS, High Volume Erkrankung [Jahre] | 5,1 | 3,5 | 0,72 (95,1 % KI 0,55-0,95), p=0,019 |
| Schaden: | Nebenwirkungen[1] | 63 % | 52 % | ≥ Grad 3 Ereignisse |
| | | | | Häufige schwere unerwünschte Ereignisse: |
| | | 22 % | 13 % | Hypertonie |
| | | 10 % | 9 % | Neutropenie |
| | | 6 % | 1 % | Hepatotoxizität |
| | | 5 % | 5 % | Febrile Neutropenie |
| | | 5 % | 4 % | gGT Transferase erhöht |
| | | 2 % | 1 % | erektile Dysfunktion |
| | | 4 % | 3 % | alkalische Phosphatase (im Blut) erhöht |
| | Behandlungs-bedingte Todesfälle | 7 (2 %) | 3 (1 %) | Grad 5 Ereignisse |

[1] häufige unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population

## *44. Welche neu zugelassenen Medikamente/Medikamentenkombinationen sind der Androgendeprivationstherapie oder Docetaxel+Androgendeprivationstherapie in der Therapie des mHSPC überlegen?*

**Endpunkte**: ORR, OS, PFS, DFS, Toxizitäten und QoL

| Referenz | Studien-charakteristika/ LoE | Studienziel | Studien- und Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Systematische Reviews** | | | | | | | | |
| Afferi, 2023<br><br>37055663 | Systematic review<br><br>1++ | We performed a systematic review to evaluate if **HRQoL** is affected by the combination therapy of ADT and ARSIs in mHSPC patients. | n = 6 RCTs<br>(ARCHES, ENZAMET, TITAN, LATITUDE, STAMPEDE, ARASENS)<br><br>n = 6397 patients ≥18 years of age and with a histologically or clinically confirmed mPCa (only the STAMPEDE trial included also patients with high-risk localized or relapsing disease after initial local therapy)<br><br>Median age<br>66 - 70 y<br><br>Search: | I. ARCHES<br>ENZ +ADT<br><br>II. ENZAMET<br>ENZ +ADT<br><br>III. TITAN<br>APA + ADT<br><br>IV. LATITUDE<br>AAP + ADT<br><br>V. STAMPEDE<br>AAP + ADT<br><br>VI. ARASENS | I. ARCHES<br>Placebo + ADT<br><br>II. ENZAMET<br>Nonsteroideal first generation antiandrogens + ADT<br><br>III. TITAN<br>Placebo + ADT<br><br>IV. LATITUDE<br>Placebo +ADT | **Overall HRQoL**<br>I. ARCHES<br>TTFD:<br>11.14 vs 8.38 mo;<br>HR = 0.80 (95% CI: 0.67–0.94; p = 0.007)<br><br>no significant mean change in HRQoL score over time<br><br>II. ENZAMET<br>deterioration-free survival: 31% vs 17%; p < 0.001<br><br>no significant mean change in HRQoL score over time<br><br>III. TITAN<br>No difference in terms of HRQoL outcomes<br><br>IV. LATITUDE<br>TTFD:<br>HR = 0.85 (95% CI: 0.74–0.99, p = 0.03) | The addition of ARSIs to ADT in mHSPC tends to increase overall HRQoL and prolong time to first deterioration of pain/fatigue compared with ADT alone, ADT with first generation nonsteroideal anti-androgens, and ADT with docetaxel. ARSIs show a complex interaction with remaining HRQoL domains. We advocate a standardization of HRQoL measurement and reporting to allow further comparisons. | PROSPERO protocol not found (registration number: 334849), sources of funding and potential heterogeneity of the included studies were not reported<br><br>We identified a large methodological heterogeneity among studies as different questionnaires and time<br>points have been used to measure HRQoL and its sub-domains, as well as diversity regarding outcome reporting, which has prevented a direct comparison between different regimens.<br><br>Conflict of interest<br>RC: Advisory role for Astellas, Janssen, Bayer, Sanofi, MSD, Roche, BMS, Merck, Pfizer, Ipsen; honoraria from Astellas, Janssen, Merck. The |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | January 2011- April 2022<br><br>Median follow-up: 14 mo - 43.7 mo | DAR + DOC + ADT | V. STAMPEDE<br>DOC + ADT<br><br>VI. ARASENS<br>Placebo + DOC + ADT | V. STAMPEDE<br>MD at 3 mo: 7.0<br>MD at 6 mo: 8.3<br>MD at 24 mo:4.8<br>overall MD: 3.9<br>$p < 0.05$<br><br>VI. ARASENS<br>No difference in terms of HRQoL outcome | | remaining authors declare no competing interests.<br><br>Funding<br>no information<br><br>the STAMPEDE trial included also patients with high-risk localized or relapsing disease after initial local therapy |
| Cao, 2023<br><br>36682938 | Systematic Review and Multivariate Network Meta-analysis<br><br>PROSPERO:<br>CRD42021272306<br><br>1++ | To systematically evaluate the literature regarding adverse events (AEs) between the ARSi drugs abiraterone, apalutamide, darolutamide, and enzalutamide in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), nonmetastatic CRPC (nmCRPC), and metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). | mCSPC: n=4 RCTs<br>(LATTITUDE [Fizazi 2019],<br>Chi 2019, ARASENS [Smith 2022],<br>ARCHES ([Armstrong 2019])<br><br>n= 4703 patients with mCSPC<br><br>Search: up until September 1, 2022 | I. LATTITUDE<br>ABI + PRED<br><br>II. Chi (2019)<br>APA<br><br>III. ARASENS<br>DAR + ADT + DOC<br><br>IV. ARCHES<br>ENZ + ADT | I. LATTITUDE<br>Placebo + ADT<br><br>II. Chi (2019)<br>Placebo + ADT<br><br>III. ARASENS<br>Placebo + ADT + DOC<br><br>IV. ARCHES<br>Placebo + ADT | Abiraterone was ranked as the most toxic treatment regarding grade 3 + 4 AEs (RR=1.36, 95% CI 1.22–3.62; SUCRA 3%) and sAEs (RR 1.28, 95% CI 1.15–1.43; SUCRA 6%)<br>(abiraterone was studied strictly in the context of high-risk mCSPC. The other three double-blind RCTs had inclusion criteria that did not differentiate between high/low volume/risk mCSPC.)<br><br>Enzalutamide was ranked as the most toxic regarding headache (RR 2.10, 95% CI: 1.22–3.62)<br><br>Subgroup analysis of high-risk mCSPC<br>SUCRA curves consistently ranked abiraterone (used for high-risk disease) as | High-risk mCSPC<br>the disease volume or risk in the mCSPC setting may affect AE profiles, particularly for grade 3 + 4 AEs and sAEs, to a greater extent than the specific agent used; however, comparisons are difficult to make as no other double-blind RCT evaluating ARSi therapy in this specific setting was included | Abiraterone was the only drug studied in a double-blind mCSPC setting (LATITUDE) involving strictly high-risk disease; all other<br>studies for mCSPC had mixed high/low risk/volume disease<br><br>Registered protocol did not report the search strategy. It was however reported in the published article.<br>No information on the use of additional literature search methods. No justification on the restriction on English papers and study designs. No information on the source of funding of the included studies.<br><br>Conflict of interest<br>None. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | the worst treatment with respect to:<br>grade 3 + 4 AEs (RR=1.36, 95% CI: 1.30–1.42)<br>sAEs (RR=1.28, 95% CI: 1.18–1.40)<br><br><u>Subgroup analysis of low-risk mCSPC</u><br>grade 3 + 4 AEs (RR=1.04, 95% CI: 1.00–1.08)<br>sAEs (RR=1.05, 95% CI: 0.98–1.11) | | <u>Funding</u><br>None. |
| Dou, 2023<br><br>36856851 | Systematic review and network meta-analysis<br><br>1+ | Given the lack of head-to-head randomized trials, we performed this updated meta-analysis to conduct indirect comparison for the efficacy and safety of darolutamide with other new-generation ARTAs. | n = 9 RCTs<br>(ARCHES, TITAN, ENZAMET, PEACE1, LATITUDE, Stampede (arms: C, G), ARASENS, CHAARTED, Getug-AFU)<br><br>n=11058 patients with mHSPC<br><br>Search: up until July 2022 | Darolutamide combination | other androgen receptor targeted agents | **OS**<br>(n=9 trials)<br><u>Compared with Docetaxel</u><br>Apalutamide: HR 0.84 (95% CI 0.67, 1.1)<br>Darolutamide+DOC: HR 0.68 (95% CI 0.57, 0.81)<br>Abiraterone+DOC: HR 0.75 (95% CI 0.59, 0.95)<br>Abiraterone: HR 0.84 (95% CI 0.7, 1.0)<br>Enzalutamide: HR: 0.86 (95% CI 0.7, 1.1)<br>ADT: HR 1.3 (95% CI 1.1, 1.5)<br><br>**OS for ARTA+ Docetaxel+ADT**<br>(n=5 trials)<br><u>Compared with DOC+ADT</u> | Darolutamide appears to be an optional androgen receptor inhibitor for mHSPC patients, especially for patients with Gleason score ≥ 8. Its well-tolerated characteristic may provide a preferred drug option for patients with poor cardiovascular<br>function and bone health. | no study protocol, unclear if efforts were made to minimize errors in the data extraction, sources of funding of the included studies were not reported<br><br>no significant heterogeneity in the analysis and no evidence of a significant publication<br>bias<br><br>This study was supported by the National Natural Science<br>Foundation of China, the Tai Shan Scholar Foundation<br>and Primary Research & Development Plan of Shandong Province. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | DAR+DOC+ADT: OR 0.63 (95% CI 0.5, 0.78)<br>ABI+DOC+ADT: OR 0.7 (95% CI 0.51; 0.95)<br>ENZ+DOC+ADT: OR 0.84 (95% CI 0.59; 1.2)<br>APA+DOC+ADT: OR 1.3 (95% CI 0.58; 2.8)<br><br>**Progression to CRPC**<br>(n=5 trials)<br><u>Compared with Docetaxel</u><br>Enzalutamide: HR 0.64 (95% CI 0.56, 0.73)<br>Apalutamide: HR 0.56 (95% CI 0.49, 0.63)<br>Darolutamide+DOC: HR 0.36 (95% CI 0.33, 0.39)<br>Abiraterone+DOC: HR 0.38 (95% CI 0.34, 0.42)<br>ADT: HR 1.6 (95% CI 1.5, 1.8)<br><br>**Subgroup analysis**<br>Darolutamide showed the lowest mortality risk in all subgroups (ECOG and Gleason score)<br>Gleason score (≥ 8) were likely to obtain significant survival benefits when treated with darolutamide (HR = 0.71, 95% CrI = 0.59–0.86) | | Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **Adverse events** (≥ Grade 3)<br>abiraterone was significantly associated with a higher incidence<br>Darolutamide, enzalutamide, and apalutamide provided a non-significant likelihood of toxicity<br>SUCRA: apalutamide had the highest rank associated with the lowest rate of ≥ Grade 3 adverse events, followed by darolutamide and enzalutamide | | |
| Jian, 2023<br><br>37153773 | Systematic review and network meta-analysis<br><br>PROSPERO:<br>CRD42022375347<br><br>1++ | To conduct a systematic review and network meta-analysis to<br>compare the efficacy of currently available combination therapies in patients with mHSPC. We<br>indirectly compared the efficacy of specific therapies in patients with mHSPC with the **high- and low-volume disease**. | n=12 RCTs (GETUG-AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE (arms: B, C, E, G), ENZAMET<br>LATITUDE, TITAN, ARCHES, PEACE1, ARASENS, CHART)<br><br>n= 11.386 mHSPC-patients<br>high-volume disease (n=6043)<br>low-volume disease (n=3471) | ADT<br>Abiraterone<br>Androgen receptor antagonist<br>drugs used in combination with abiraterone or androgen receptor antagonist | | **Overall population**<br><u>OS</u><br>Ranking in comparison<br>with ADT with or without SNA:<br>triplet therapy (HR: 0.57, 95% CrI: 0.48–0.67)<br>doublet therapy of ADT plus ARTA<br>doublet therapy ADT plus docetaxel<br><br><u>Radiographic PFS</u><br>Ranking in comparison<br>with ADT with or without SNA:<br>triplet therapy (HR: 0.33, 95% CrI: 0.26–0.41) | **Overall population**: Triplet therapy was the best treatment.<br><br>**High-volume mHSPC**: triplet therapy and ADT plus rezvilutamide had the greatest potential to benefit patients.<br><br>**Low-volume mHSPC**: most likely to benefit from ADT plus androgen receptor-targeted agents. | Due to the trial design, some volume stratification data were not available. Data maturities of the included trials may have affected the results.<br><br>The protocols for triplet therapies are not uniform and standardized.<br><br>The proportion of different races in trials may limit comparability between studies.<br><br>Trials with high heterogeneity<br>were excluded to ensure that I2 values were <50%. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Median follow-up: 29-84 mo<br><br>Search date: published before November 2022 | | doublet therapy of ADT plus ARTA<br>doublet therapy ADT plus docetaxel<br><br>**High-volume mHSPC**<br><u>OS</u><br>Ranking in comparison<br>with ADT with or without SNA:<br>triplet therapy (HR: 0.57; 95% CrI: 0.44–0.75)<br>ADT plus ARTA<br>ADT plus docetaxel<br><br>Best combinations:<br>abiraterone triplet therapy (HR, 0.52; 95% CrI: 0.38–0.72)<br>ADT plus rezvilutamide (HR, 0.58; 95% CrI: 0.44–0.77)<br><br><u>Radiographic PFS</u><br>Ranking in comparison<br>with ADT with or without SNA:<br>triplet therapy (HR: 0.29; 95% CrI: 0.23–0.37)<br>ADT plus ARTA<br>ADT plus docetaxel<br><br>Best combination: | Triplet therapy was associated with a higher risk of adverse events than the other therapies. | **Funding**<br>supported by Jilin Scientific and Technological Development Program, and Bethune Urological<br>Oncology Special Grant, Beijing Bethune Charitable Foundation.<br><br>**Conflict of interest**<br>The authors declare that the research was conducted in the<br>absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | abiraterone triplet therapy (HR, 0.28; 95% CrI: 0.21–0.38)<br>ADT plus rezvilutamide (HR, 0.44; 95% CrI: 0.33–0.58)<br><br>**Low-volume mHSPC**<br><u>OS</u><br>Ranking in comparison<br>with ADT with or without SNA:<br>doublet and triplet therapies (HR: 0.68, 95% CrI:0.58–0.80)<br><br>Best combination:<br>ADT plus apalutamide (0.53, 95% CrI:0.35–0.79)<br><br><u>Radiographic PFS</u><br>Ranking in comparison<br>with ADT with or without SNA:<br>doublet and triplet therapies (HR: 0.37, 95% CrI: 0.25–0.55)<br><br>Best combination:<br>enzalutamide triplet therapy (HR: 0.27, 95% CrI:0.15–0.51)<br><br>**Adverse Events:** | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Comparison with ADT with or without SNA:<br>none of the doublet therapies with ADT and ARTA had an increased risk<br>docetaxel-based doublet or triplet therapies significantly increased the risk<br>ADT plus rezvilutamide lowest incidence (OR: 1.00, 95% CrI: 0.31–3.15)<br>All combination therapies increased the risk of grade ≥3 adverse events. | | |
| Lee, 2023<br>37745904 | Systematic review and network meta-analysis<br>1++ | We aimed to determine which oral chemotherapeutic agents with ADT combination therapy could most benefit mHSPC patients. | n= 18 RCTs (ARASENS, ARCHES, ENZAMET, LATITUDE, PEACE-1, CHART, TITAN, MANSMED, STAMPEDE)<br>n=13509 patients<br>search date: November 12, 2022 | treatment group<br>n=6753 | control group<br>n=6756 | **total mHPSC OS comparison**<br>more effective than SOC:<br>ADT+abiraterone<br>ADT+abiraterone+docetaxel<br>ADT+apalutamide<br>ADT+bicalutamide<br>ADT+darolutamide+docetaxel<br>ADT+enzalutamide<br>ADT+orteronel<br>ADT+rezvilutamide<br>ADT+abiraterone was more effective than<br>ADT+abiraterone+docetaxel<br>ADT+bicalutamide<br>ADT+bicalutamide | Novel oral chemotherapeutic agent combination therapies must replace current ADT<br>monotherapy and ADT+docetaxel SOC.<br>ADT+docetaxel with ARTA triplet therapy still is not the best mHSPC treatment and requires further study. | additional hand search, PROSPERO number and sources of funding of the included studies were not reported<br>The funnel plot does not suggest a publication bias in eligible<br>studies.<br>The authors declare no conflicts of interest.<br>supported by the Korean Urological Association<br>in 2022 and the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | nilutamide<br>flutamide<br>ADT+flutamide<br>SOC<br><br>**high-volume mHSPC OS comparison**<br>more effective than SOC:<br>ADT+abiraterone<br>ADT+abiraterone+docetaxel<br>ADT+apalutamide<br>ADT+enzalutamide<br><br>**low-volume mHSPC OS comparison**<br>ADT+apalutamide was more<br>effective than SOC<br><br>**Total mHSPC OS SUCRA value ranking**<br>ADT+rezvilutamide (98%)<br>ADT+enzalutamide (77%)<br>ADT+abiraterone (76%)<br><br>**High-volume mHSPC OS SUCRA value ranking**<br>ADT+abiraterone (84%)<br>ADT+enzalutamide (70%)<br>ADT+apalutamide (58%) | | Ministry of Science, ICT & Future Planning. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **Low-volume mHSPC OS SUCRA value ranking**<br>ADT+apalutamide (91%)<br>ADT+enzalutamide (70%)<br>ADT+abiraterone (62%)<br><br>**total mHPSC PFS comparison**<br>most treatments were more<br>effective than SOC, except:<br>ADT+bicalutamide<br>nilutamide<br>flutamide,<br>ADT+bicalutamide+palbociclib<br>ADT+nilutamide<br><br>more effective than ADT+abiraterone:<br>ADT+apalutamide<br>ADT+darolutamide+docetaxel<br>ADT+orteronel<br>ADT+rezvilutamide<br><br>**Total mHSPC PFS SUCRA value ranking**<br>ADT+rezvilutamide (95%)<br>ADT+metformin+bicalutamide (88%)<br>ADT+orteronel (81%) | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rajwa, 2023<br><br>36284192 | Systematic review with network meta-analysis<br><br>PROSPERO: CRD42022332079<br><br>1++ | To compare directly and indirectly<br>combination therapies among **older and younger patients** for mHSPC. | n= 9 RCTs<br>(ARASENS, ARCHES, ENZAMET, TITAN, LATITUDE, STAMPEDE (arms: B, C, E, G)<br>CHAARTED, GETUG-AFU15)<br><br>n= 9183 patients with mHSPC<br><br>The cut-off for age stratification was 70 years<br>(±5 years, depending on the threshold provided in the RCTs)<br><br>Date literature search: May 2022<br><br>Median follow-up: 22.9 to 83.9 mo | doublet combination therapies (docetaxel plus ADT) (n=3 RCTs)<br>ARSI plus ADT (n=3 RCTs)<br>Triplet combination therapy with ARSI plus docetaxel plus ADT (n=1 RCT) | **OS**<br>**Docetaxel plus ADT**<br>significantly improved OS with no differences according to age.<br><br><u>Younger patients</u> (n=3 RCTs)<br>HR 0.79, 95% CI 0.69–0.90, p < 0.001<br><br><u>Older patients</u> (n=3 RCTs)<br>HR 0.79, 95% CI 0.63–0.99, p = 0.04<br><br>**ARSI-based combination systemic therapies**<br>significantly improved OS, younger patients did benefit more (p = 0.02)<br><br><u>Younger patients</u> (n=5 RCTs)<br>HR 0.58, 95% CI 0.51–0.66, p < 0.001<br><br><u>Older patients</u> (n=5 RCTs)<br>HR 0.72, 95% CI 0.64–0.80, p < 0.001<br><br>Network treatment ranking showed that triplet therapy had the highest probability of OS benefit irrespective of age | Patients with mHSPC benefit from combination systemic therapies irrespective of age; the effect is, however, more<br>evident in younger patients. Chronological age alone seems not to be a selection criteria for the administration of combination<br>systemic therapies. | sources of funding of the included studies were not reported, no information to publication bias<br><br>Authors have (strong) relation to pharmaceutical industries.<br><br>Funding: EUSP Scholarship of the European Association of Urology |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | group; in older patients, the benefit of triplet therapy compared to doublet was less expressed (Fig 4). | | |
| Riaz, 2023<br><br>36862387 | Living Systematic Review and Network Meta-analysis<br><br>registered at OSF (https://osf.io/e2q3w)<br><br>1+ | To assess the comparative effectiveness of contemporary systemic treatment options for patients with mCSPC across clinically relevant subgroups. | n=10 RCTs (GETUG-AFU1, CHAARTED, STAMPEDE, LATITUDE, ENZAMET, ARCHES, TITAN, SWOG, PEACE-1, ARASENS)<br><br>n=11043 patients with mCSPC (except STAMPEDE, which included a small subset of patients with high-risk localized prostate cancer)<br><br>Median age<br>Range: 63-70 y<br><br>Search date: July<br>10, 2022 | contemporary treatment options (taxane-based chemotherapy, androgen pathway inhibitors) | **Direct Comparisons**<br>Doublet therapy (either API or DOC as add-on treatments to ADT) vs. ADT alone<br>(It was assumed that the relative efficacy of ADT to be similar to ADT+nonsteroidal antiandrogen which was the comparator in ENZAMET trial for the purpose of pooling studies together for direct comparisons.)<br><br>**OS**<br>overall population<br>(n=8 RCTs; n=9069)<br>HR=0.72 (95 % CI: 0.66-0.78)<br><br>*Subanalysis*<br>API doublet vs. ADT (n=6808):<br>HR=0.69 (95 % CI: 0.62-0.76)<br><br>DOC doublet vs. ADT:<br>HR=0.79 (95 % CI: 0.71-0.89) | The findings of this systematic review and meta-analysis indicate<br>that the decision of treatment intensification with triplet therapy for patients with mCSPC must be considered carefully by accounting for the volume of disease, the timing of metastatic presentation, and API doublet options with significant survival benefit and fitness for chemotherapy.<br>In summary, triplet therapy may be preferred for fit patients with synchronous (de novo) high-volume disease. The API doublet combinations may be preferred for patients with metachronous (recurrent) low-volume disease. The choice of treatment with metachronous (recurrent) high- | The relative efficacy of the control group—nonsteroidal antiandrogen (including<br>bicalutamide, flutamide, or nilutamide) and ADT—in 2<br>trials was considered equivalent to ADT for the purpose of pooling studies.<br><br>Registered protocol did not report the search strategy. It was however reported in the published article. No justification on the restriction on English papers and study designs. No information on the source of funding of the included studies.<br>According to the authors the study is limited by an open network that did not allow to assess incoherence for most comparisons and precluded formal assessment of publication bias.<br><br>Conflict of interest<br>A comprehensive list is stated in the publication.<br><br>Funding |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | High volume<br>(n=7 RCTs; n=3793)<br>HR=0.68 (95 % CI: 0.63-0.74)<br><br>Low volume<br>(n=7 RCTs; n=2280)<br>HR=0.69 (95 % CI: 0.57-0.84)<br><br>Synchronous<br>(n=7 RCTs; n=4579)<br>HR=0.68 (95 % CI: 0.62-0.74)<br><br>*Subanalysis*<br>API doublet vs. ADT:<br>HR=0.65 (95 % CI: 0.60-0.72)<br><br>DOC doublet vs. ADT:<br>HR=0.78 (95 % CI: 0.58-1.06)<br><br>Metachronous<br>(n=5 RCTs, n=1077)<br>HR=0.70 (95 % CI: 0.54-0.91)<br><br>*Subanalysis*<br>API doublet vs. ADT: | volume disease and synchronous (de novo) low-volume disease requires an individualized risk-based approach, including consideration of patient comorbidities. Evidence in this regard is rapidly increasing, and the results of this living meta-analysis will be updated as new data are published. | No detailed information stated. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | HR=0.61 (95 % CI: 0.43-0.87)<br><br>DOC doublet vs. ADT:<br>HR=0.90 (95 % CI: 0.62-1.32)<br><br>**PFS**<br><u>overall population</u><br>(n=8 RCTs; n=9069)<br>HR=0.55 (95 % CI: 0.49-0.62)<br><br><u>High volume</u><br>(n=7 RCTs; n=4772)<br>HR=0.51 (95 % CI: 0.46-0.57)<br><br><u>Low volume</u><br>(n=7 RCTs; n=3103)<br>HR=0.49 (95 % CI: 0.36-0.67)<br><br><u>Synchronous</u><br>(n=5 RCTs; n=4422)<br>HR: 0.48 (95 % CI: 0.40-0.58)<br><br><u>Metachronous</u><br>(n=3 RCTs, n=863) | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | HR=0.42 (95 % CI: 0.33-0.54)<br><br>**Grade ≥3 adverse events**<br><u>overall population</u><br>(n=6 RCTs; n=9480)<br>RR=1.42 (95 % CI: 1.19-1.69)<br><br>**Mixed treatment comparisons**<br>**OS**<br><u>overall population</u><br>rank 1: DARO + DOC + ADT [DARO + DOC + ADT vs. DOC + ADT: HR=0.68 (95 % CI: 0.57-0.81]<br>rank 2: abiraterone + DOC + ADT<br>[abiraterone + DOC + ADT vs. DOC + ADT: HR=0.75 (95 % CI: 0.59-0.95)<br><br>No statistically significant improvement in OS was observed with triplet regimes vs.:<br>rank 3: APA + ADT<br>rank 4: ENZ + ADT<br>rank 5: abiraterone + ADT<br>rank 6: DOC + ADT<br>rank 7: orteronel + ADT<br>rank 8: non-steroidal antiandrogen + ADT | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | rank 9: ADT<br><br>**PFS**<br><u>overall population</u><br>rank 1: abiraterone + DOC + ADT<br>[abiraterone + DOC + ADT vs. abiraterone + ADT: HR=0.61 (95 % CI:0.41-0.91)];<br>rank 2: ENZ +ADT;<br>rank 3: APA +ADT;<br>rank 4: abiraterone + ADT<br>rank 5: orteronel + ADT<br>rank 6: DOC + ADT<br>rank 7: non-steroidal antiandrogen + ADT<br>rank 8: ADT<br><br>**Adverse Events (Grade 3 or higher**)<br><br>rank 1: non-steroidal antiandrogen + ADT<br>rank 2: ENZ +ADT<br>rank 3: ADT<br>rank 4: APA + ADT<br>rank 5: abiraterone + ADT<br>rank 6: DOC + ADT<br>rank 7: DARO + DOC + ADT | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | rank 8: abiraterone + DOC + ADT<br>rank 9: orteronel + ADT | | |
| Yanagisawa, 2023<br><br>37395151 | Systematic review with network meta-analysis<br><br>PROSPERO:<br>CRD42022339754<br><br>1++ | We conducted this systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis to assess the impact of **performence status** on the efficacy of combination systemic therapies in patients with prostate cancer. | n=18 RCTs<br>mHSPC: PEACE1, ARASENS, ARCHES, ENZAMET, LATITUDE, ENZAMET, CHAARTED, STAMPEDE (arm: G, B, C)<br><br>Search date: June 2022 | Triplet therapy<br>Doublet therapy with ARSI + ADT<br>Doublet therapy with DOC + ADT | **mHSPC**<br>**OS**<br><u>DOC + ADT vs ADT alone</u> (n=3 studies, 2261 patients)<br>Reduce the risk of patients with ECOG PS ≥ 1 (HR 0.70, 95% CI 0.56–0.87) vs. ECOG PS 0 (HR 0.81, 95% CI 0.71–0.93) p=0.3<br><br><u>ARSI + SOC vs SOC</u><br>(n=5 studies, 6443 patients)<br>Reduce the risk of patients with ECOG PS ≥ 1 (HR 0.61, 95% CI 0.53–0.70) vs. ECOG PS 0 (HR HR 0.68, 95% CI 0.60–0.76) p=0.24<br><br><u>ARSI + DOC + ADT vs</u><br><u>DOC + ADT</u><br>(n=2 studies, 2015 patients)<br>Reduce the risk of patients with ECOG PS ≥ 1 (HR 0.63, 95% CI 0.50–0.79) vs. ECOG PS 0 (HR HR 0.75, 95% CI 0.63–0.90) p=0.2<br><br><u>Network meta-analyses of the effect of combination therapies</u> | Among RCTs, novel systemic therapies seem to benefit the OS of patients with prostate cancer irrespective of performance status. Our findings suggest<br>that worse performance status should not discourage treatment intensification across all disease stages. | sources of funding of the included studies were not reported, no information to publication bias<br><br>no significant heterogeneity among all analyses<br><br>Conflict of interest: Takahiro Kimura is a paid consultant/advisor of Astellas,<br>Bayer, Janssen and Sanofi. Shahrokh F. Shariat received<br>follows: Honoraria: Astellas, AstraZeneca, BMS, Ferring,<br>Ipsen, Janssen, MSD, Olympus, Pfizer, Roche, Takeda.<br>Consulting or Advisory Role: Astellas, AstraZeneca, BMS,<br>Ferring, Ipsen, Janssen, MSD, Olympus, Pfizer, Pierre Fabre,<br>Roche, Takeda. Speakers Bureau: Astellas, Astra Zeneca,<br>Bayer, BMS, Ferring, Ipsen, Janssen, MSD, Olympus, Pfizer,<br>Richard Wolf, Roche, Takeda. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | stratified by performance status<br>Compared to DOC + ADT, only the DAR + DOC +ADT combination resulted in significantly improved OS regardless of ECOG PS<br>ECOG PS ≥ 1: DAR + DOC + ADT had the highest likelihood of providing the maximal OS benefit (94%)<br>ECOG PS 0, ABI + DOC + ADT had the highest likelihood of providing the maximal OS benefit (79%), followed by DAR + DOC + ADT (73%) | | No external funding provided. EUSP Scholarship of the<br>European Association of Urology (PR). |
| Yanagisawa, 2023<br>37339479 | Systematic review with network meta-analysis<br>PROSPERO: CRD42022352440<br>1++ | We aimed to analyze and compare the efficacy of<br>combination systemic therapies in metastatic hormone-sensitive prostate cancer<br>and metastatic castration-resistant prostate cancer **with or without visceral**<br>**metastasis.** | n=12 RCTs<br>mHSPC:<br>ARASENS, ARCHES, ENZAMET, TITAN, LATITUDE, CHAARTED<br>Search date: July 2022 | combination systemic therapy (androgen receptor signaling inhibitor and/or<br>docetaxel plus androgen deprivation therapy) | standard of care | **mHSPC**<br>*Metaanalysis results for fixed effect model are reported*<br>**OS for ARSI-based systemic combination therapy incl. triplet therapy** (n=5)<br>Overall<br>HR 0.68 (CI 95% 0.63-0.74)<br>Visceral metastasis<br>HR 0.77 (95% CI 0.64-0.94)<br>without visceral metastasis<br>HR 0.66 (95% CI 0.60-0.72)<br>**OS for ARSI-based doublet therapy** (n=4)<br>Overall | The effectiveness<br>of novel systemic therapies is similar in both mHSPC and<br>mCRPC patients with and without visceral metastasis. | sources of funding of the included studies were not reported<br>No external funding was provided.<br>Detailed list of conflict of interest reported in the paper.<br>We did not find any heterogeneity in all analyses. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | HR 0.67 (95% CI 0.62-0.74)<br><br>Visceral metastasis<br>HR 0.77 (95% CI 0.61-0.96)<br><br>without visceral metastasis<br>HR 0.66 (95% CI 0.59-0.73)<br><br>**PFS for ARSI-based doublet therapy** (n=3)<br>Overall<br>HR 0.45 (95% CI 0.41-0.51)<br><br>Visceral metastasis<br>HR 0.58 (95% CI 0.45-0.75)<br>without visceral metastasis<br>HR 0.43 (95% CI 0.38-0.48)<br>*SUCRA analysis*<br>**OS**<br>Visceral metastasis<br>DAR+DOC+ADT (90%)<br>DOC+ADT (76%)<br>ABI+ADT (63%)<br><br>without visceral metastasis<br>DAR+DOC+ADT (98%)<br>all combination regimens | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | significantly reduced the risk of death in when compared to ADT alone<br><br>**PFS for mHSPC**<br>SUCRA analysis:<br><u>Visceral metastasis</u><br>ABI+ADT (82%)<br><br><u>without visceral metastasis</u><br>ENZ+ADT (91%)<br>all combination regimens<br>significantly reduced the risk of disease progression in patients without visceral metastasis compared to ADT alone | | |
| Zhou, 2023<br><br>37548225 | Systematic review with network meta-analysis<br><br>PROSPERO: CRD42022359472<br><br>1++ | To analyze current data from RCTs that investigated first-line treatment of **high-volume** mHSPC to compare the therapeutic effects of these drugs indirectly, to help clinicians and patients select the optimal individualized treatment. | n = 11 RCTs (ENZAMET, ARCHES, TITAN, CHART, LATITUDE, STAMPEDE (arms: C, G), CHAARTED, GETUF AFU 15, PEACE1, ARASENS)<br><br>n = 6708 high-volume mHSPC patients<br><br>Search date: May 2023 | ADT (±SOC: bicalutamide, nilutamide, or flutamide) alone<br>doublet therapies (including DOC, ABI, APA, REZ, and ENZ on the basis of ADT)<br>triplet therapies (including DAR+DOC, ENZ+DOC and ABI+DOC on the basis of ADT) | | **OS**<br><u>ADT compared with:</u><br>ABI: HR 0.61 (95% CI 0.53, 0.71)<br>DOC+ABI: HR 0.52 (95% CI 0.38, 0.71)<br>APA: HR 0.70 (95% CI 0.56, 0.88)<br>DOC: HR 0.72 (95% CI 0.63, 0.84)<br>ENZ: HR 0.65 (95% CI 0.53, 0.80)<br>DOC+ENZ: HR 0.70 (95% CI 0.45, 1.10)<br>REZ: HR 0.58 (95% CI 0.44, 0.77)<br>DOC+DAR: HR 0.49 (95% CI 0.39, 0.62) | We did not find significant differences in OS and PFS<br>between REZ+ADT and available doublet or triplet therapies in patients with high-volume mHSPC, except for superiority to DOC+ADT and inferiority to DAR+DOC+ADT in terms of PFS benefit. REZ+ADT were the highest ranked doublet therapy for improvement in OS of patients with high-volume | sources of funding and potential heterogeneity of the included studies were not reported, no information to publication bias<br><br>No potential conflict of interest was reported by the author(s).<br><br>This study was partly funded by the Natural Science Foundation of Shandong Province Medical and health research program of Qingdao. The funders had no roles in study design, data collection and analysis, decision to publish, or |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | DOC compared with:<br>ABI: HR 0.85 (95% CI 0.69, 1.00)<br>DOC+ABI: HR 0.72 (95% CI 0.55, 0.95)<br>ADT: HR 1.4 (95% CI 1.2, 1.6)<br>APA: HR 0.97 (95% CI 0.74, 1.3)<br>ENZ: HR 0.9 (95% CI 0.7, 1.2)<br>DOC+ENZ: HR 0.97 (95% CI 0.64, 1.5)<br>REZ: HR 0.81 (95% CI 0.58, 1.1)<br>DOC+DAR: HR 0.68 (95% CI 0.57, 0.82)<br><br>**PFS**<br>ABI: HR 0.46 (95% CI 0.36, 0.58)<br>DOC+ABI: HR 0.28 (95% CI 0.18, 0.44)<br>APA: HR 0.53 (95% CI 0.41, 0.67)<br>DOC: HR 0.60 (95% CI 0.52, 0.70)<br>ENZ: HR 0.42 (95% CI 0.33, 0.52)<br>DOC+ENZ: HR 0.31 (95% CI 0.22, 0.43)<br>REZ: HR 0.44 (95% CI 0.33, 0.58) | mHSPC, second only to triplet therapy (DAR+DOC+ADT and ABI+DOC+ADT). | preparation of the manuscript. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | DOC+DAR: HR 0.25 (95% CI 0.19, 0.31)<br><br><u>DOC compared with:</u><br>ABI: HR 0.76 (95% CI 0.57, 1.00)<br>DOC+ABI: HR 0.46 (95% CI 0.30, 0.72)<br>ADT: HR 1.70 (95% CI 1.40, 1.9)<br>APA: HR 0.87 (95% CI 0.66, 1.2)<br>ENZ: HR 0.69 (95% CI 0.53, 0.89)<br>DOC+ENZ: HR 0.51 (95% CI 0.38, 0.69)<br>REZ: HR 0.73 (95% CI 0.53, 0.99)<br>DOC+DAR: HR 0.41 (95% CI 0.34, 0.49) | | |
| Ciccarese, 2022<br><br>35964470 | Meta-analysis<br>1+ | To evaluate whether the addition of an ARSi to ADT improves outcomes of mCSPC patients treated with docetaxel. | n=5 RCTs<br>(ARCHES; ENZAMET; TITAN; PEACE-1; ARASENS)<br><br>n=2837 mCSPC patients<br><br>Search: up until February 21, 2022 | ARSI + ADT + DOC<br>(n=1421 patients) | ADT + DOC<br>(n=1416 patients) | **OS**<br>(n=5 RCTs, n=2837 patients)<br><u>Triplet vs. ADT + DOC</u><br>*Fixed effect model*<br>HR=0.73 (95% CI: 0.65-0.83;<br>p < 0.00001)<br><br>Stratified by schedule of ARSi administration with respect to chemotherapy (concomitant to DOC vs. sequential DOC)<br><br><u>Triplet (sequential) vs. ADT + DOC</u><br>(n=2 RCT, ARCHES and TITAN, n=318 patients) | In conclusion, our results support the survival advantage of adding an ARSi to ADT in patients with mCSPC treated with docetaxel; the OS benefit of this intensified strategy is particularly evident when the ARSi was administered concomitantly to chemotherapy, especially in the subgroup of metastatic de novo mCSPC patients. | No study protocol. No information on additional search methods and the study selection process. No justification on the restriction on English papers and study designs. No information on the source of funding of the included studies. No investigation concerning a potential publication bias.<br><br><u>Conflict of interest</u><br>CC: occasional consultant of IPSEN, Jannssen, MSD, Merck, Pfizer, Astellas. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | *Fixed effect model*<br>HR=0.86 (95% CI: 0.59-1.26; p=0.44)<br><br><u>Triplet (concomitant) vs. ADT + DOC</u><br>(n=3 RCTs)<br>*Fixed effect model*<br>HR=0.72 (95% CI: 0.63-0.82;<br>p < 0.00001)<br><br><u>Subgroup of men with de novo mCSPC</u><br>(Triplet vs. ADT + DOC)<br>n=2 RCTs<br><br>*Fixed effect model*<br>HR=0.72 (95% CI: 0.63-0.84;<br>p < 0.0001) | | RI: advisory board member for Astellas, BMS, EISAI, IPSEN, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer,<br><br>Sanofi. Consultant for Astellas, EISAI, MSD, Pfizer.<br><br>CS: Served as a consultant for Astellas, Pharma, Sanofi Genzyme, Roche-Genentech, Novartis,<br><br>Bayer, Pfizer, Merck, MSD, AstraZeneca, Immunomedics<br><br>(now Gilead), Janssen, Foundation Medicine, Impact Pharma, UroToday and Medscape.<br><br>SG: received (last 3 y) personal honoraria for participation in advisory boards from Amgen, MSD, Orion; other honoraria<br><br>from Radio-televisione Svizzera Italiana (RSI), German-speaking European School of Oncology<br><br>(DESO), Patent royalties and other intellectual property for a research method for biomarker WO2009138392. [further declarations in the corresponding paper].<br><br>GT: advisory board member for BMS and Novartis.<br><br>KF: Participation to advisory boards and talks for: Amgen, Astellas, Astrazeneca, Bayer, Clovis, Janssen, MSD, Novartis/AAA, Pfizer, Sanofi Honoraria go to Gustave |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Roussy, my institution. Participation to<br>advisory boards with personal honorarium for CureVac<br>and Orion.<br><br>Funding<br>None declared.<br>. |
| Jian, 2022<br><br>36278154 | Systematic review with network meta-analysis<br><br>PROSPERO: CRD42022324980<br><br>1+ | Performed a systematic review of all **docetaxel-based triplet therapies** and indirectly compared the efficacy and safety of these therapies through network meta-analysis. | n=5 RCTs (TITAN, ENZAMET, ARCHES, PEACE1, ARASENS)<br><br>n=2836 patients with mHSPC<br><br>Search date: April 2022 | systemic therapy containing ADT plus docetaxel with or without another agent | | **OS**<br>Compared with ADT+Docetaxel<br>ADT+Docetaxel+Darolutamide HR 0.68 (95% CrI 0.57, 0.8)<br>ADT+Docetaxel+Enzalutamide HR 0.74 (95% CrI 0.46, 1.2)<br>ADT+Docetaxel+Abiraterone HR 0.75 (95% CrI 0.59, 0.95)<br>ADT+Docetaxel+SNA HR 0.83 (95% CrI 0.45, 1.51)<br>ADT+Docetaxel+Apalutamide HR 1.12 (95% CrI 0.59, 2.12)<br><br>**radiographic PFS**<br>Compared with ADT+Docetaxel<br>ADT+Docetaxel+Apalutamide HR 0.47 (95% CrI 0.22, 1) | Systemic triplet therapy was more effective than ADT plus docetaxel for mHSPC. Of the triplet therapy regimens, darolutamide ranked first in terms of improved OS. Abiraterone and enzalutamide triplet ranked first in terms of radiographic FPS, however, it did not confer a statistically difference among all triplet regimens. The overall risk of adverse effects was comparable. More studies are required for current and potential combinations of systemic triplet therapy. | sources of funding of the included studies were not reported, high risk of bias studies (ENZAMET, PEACE1) were not excluded from the analysis<br><br>supported by Jilin Scientific and Technological Development Program, Natural Science Foundation of Jilin Province and Bethune Urological Oncology<br>Special Grant, Beijing Bethune Charity Foundation.<br><br>The authors declare that the research was conducted in the<br>absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ADT+Docetaxel+Abiraterone HR 0.49 (95% CrI 0.39, 0.61)<br>ADT+Docetaxel+Enzalutamide HR 0.52 (95% CrI 0.3, 0.89)<br>ADT+Docetaxel+SNA HR 1.08 (95% CrI 0.59, 1.98)<br>**Time to PSA Progression**<br>Compared with ADT+Docetaxel<br>ADT+Docetaxel+EnzalutamideHR 0.22 (95% CrI 0.11, 0.45)<br>ADT+Docetaxel+SNA HR 0.48 (95% CrI 0.23, 1.01)<br>**Time to first skeletal event**<br>Compared with ADT+Docetaxel<br>ADT+Docetaxel+DarolutamideHR 0.71 (95% CrI 0.54, 0.94)<br>ADT+Docetaxel+EnzalutamideHR 0.85 (95% CrI 0.39, 1.86)<br>**Any adverse events**<br>Compared with ADT+Docetaxel<br>ADT+Docetaxel+DarolutamideOR 2.53 (95% CrI 0.68, 12.63) | | *same studies included in the Maiorano, 2022 paper* |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | ADT+Docetaxel+Abiraterone OR 1.07 (95% Crl 0.03, 36.25)<br><br>**Grade ≥3 adverse events**<br><br><u>Compared with ADT+Docetaxel</u><br><br>ADT+Docetaxel+DarolutamideOR 1.13 (95% Crl 0.89, 1.43)<br><br>ADT+Docetaxel+Abiraterone OR 1.56 (95% Crl 1.15, 2.11) | | |
| Maiorano, 2022<br><br>36152486 | Systematic review with meta-analysis<br><br>1+ | We carried out a meta-analysis of<br><br>RCTs to better define the benefit achieved with **the use of the triplet** in mHSPC. | n=5 RCTs (TITAN, ENZAMET, ARCHES, PEACE1, ARASENS)<br><br>n=2836 patients with mHSPC<br><br>search date: 10 April 2022 | enzalutamide (n=2 studies)<br><br>abiraterone (n=1 study)<br><br>darolutamide (n=1 study)<br><br>apalutamide+ docetaxel+ADT (n=1 study)<br><br>n=1415 | placebo+<br><br>docetaxel+ ADT<br><br>n=1421 | **ARTA + docetaxel + ADT vs. docetaxel + ADT**<br><br>**OS** (n=5)<br><br>HR 0.74 (95% CI 0.66-0.84) p<0.00001<br><br>**OS: high volume** (n=2)<br><br>HR 0.79 (95% CI 0.63-0.99) p=0.04<br><br>**OS: low volume** (n=2)<br><br>HR 0.79 (95% CI 0.50-1.23) p=0.29<br><br>**OS: *de novo*** (n=2)<br><br>HR 0.77 (95% CI 0.67-0.88) p=0.0002<br><br>**OS: metachronous** (n=1)<br><br>HR 0.61 (95% CI 0.35-1.06) p=0.08 | The addition of an ARTA to docetaxel and ADT significantly<br><br>prolongs survival compared with docetaxel and ADT in patients with mHSPC and should be adopted in daily clinical practice. | PEACE1 was rated with Jadad Score 1, bias was not discussed and the study not excluded from the analysis, sources of funding of the included studies were not reported, no study protocol<br><br>no significant heterogeneity among all analyses<br><br>The review was not registered.<br><br>The publication bias<br><br>or sensitivity analysis has not been carried out because of<br><br>the low number of included trials.<br><br>No conflict of interest. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **OS: concomitant ARTA+ docetaxel+ADT** (n=3)<br>HR 0.73 (95% CI 0.64-0.83) p<0.00001<br><br>**OS: ARTA after docetaxel+ADT** (n=2)<br>HR 0.86 (95% CI 0.59-1.26) p=0.43<br><br>**radiographic PFS** (n=3)<br>HR 0.50 (95% CI 0.42-0.60)<br>p<0.00001<br><br>**clinical PFS** (n=3)<br>HR 0.49 (95% CI 0.41-<br>0.58)<br>p<0.00001<br><br>**All-grade adverse events** (n=2)<br>RR 1 (95% CI 1-<br>1.01)<br>p=0.45<br><br>**All-grade adverse events** (n=2)<br>RR 1.13 (95% CI 0.99-<br>1.29) | | No funding received.<br><br>*same studies included in the Jian, 2022 paper* |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | p=0.07 | | |
| **Randomisierte kontrollierte Studien** | | | | | | | | |
| Fizazi, 2022<br><br>35405085 | RCT<br><br>NCT01957436 (PEACE-1)<br><br>Overall population: 1-<br><br>Docetaxel population: 2+ | We aimed to evaluate the efficacy and safety of abiraterone plus prednisone, with or without radiotherapy, in addition to standard of care. | n=1173 patients with mHSPC<br><br>Belgium, France, Ireland, Italy, Romania, Spain, and Switzerland (n=77 hospitals)<br><br>2013-2018<br><br>Median follow-up<br>radiographic PFS: 3.5 y (IQR 2.8–4.6 y)<br>OS: 4.4 y (IQR 3.5–5.4 y) | SOC<br>(androgen deprivation therapy alone or with intravenous docetaxel 75 mg/m² once every 3 weeks)<br>n=296 | SOC+ radiotherapy<br>n=293<br><br>SOC+ abiraterone<br>(oral 1000 mg abiraterone once daily plus oral 5 mg prednisone twice daily)<br>n=292<br><br>SOC+ radiotherapy + abiraterone<br>n=291 | **SOC+abiraterone with/without radiotherapy (n=583) vs. SOC with/without radiotherapy (n=589)**<br><br><u>radiographic PFS</u><br>HR: 0.54 (99.9% CI 0.41-0.71) p<0.001<br><br><u>OS</u><br>HR: 0.82 (95.1% CI 0.69-0.98) p=0.03<br><br>**<u>ADT with docetaxel population</u>**<br>**SOC+abiraterone with/without radiotherapy (n=355) vs. SOC with/without radiotherapy (n=355)**<br><br><u>radiographic PFS</u><br>HR: 0.5 (99.9% CI 0.34-0.71) p<0.001<br><br><u>OS</u><br>HR: 0.75 (95.1% CI 0.59-0.95) p=0.017<br><br><u>Grade 3 or worse adverse events</u> | Combining androgen deprivation therapy, docetaxel, and abiraterone in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer improved overall survival and radiographic progression-free survival with a modest increase in toxicity, mostly hypertension. This triplet therapy could become a standard of care for these patients. | Neither the investigators nor the patients were masked to treatment allocation, no randomization process for docetaxel, no separate results for all randomized groups, no results of adverse events for the overall population, the influence of radiotherapy remains unclear<br><br>Funding Janssen-Cilag, Ipsen, Sanofi, and the French Government.<br><br>Detailed list of conflict of interest reported in the paper. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | abiraterone: 217/347 (63%)<br>no abiraterone: 181/350 (52%) | | |
| Hussain, 2023<br><br>36795843 | post hoc analysis Smith 2022<br><br>NCT02799602<br>(ARASENS) | We present efficacy and safety outcomes<br>from ARASENS in patients with mHSPC by disease volume and<br>disease risk. | Patient subgroups on the basis of disease volume and disease risk were assessed:<br><br>**high-volume** *(= visceral metastases and/or ≥ 4*<br>*bone metastases with ≥ 1 beyond the vertebral column/pelvis)*:<br>N=1005 patients (77%)<br><br>**low-volume**<br>N=300 patients (23%) | darolutamide (dose of 600 mg [two 300-mg tablets] twice daily) with ADT (Investigator's choice) and docetaxel (75 mg/m2 Day 1 as 1 hour IV infusion<br>every 21 days)<br><br>**high-volume** (n=497)<br>Median: 67 y (41-89 y)<br><br>**low-volume**<br>(n=154)<br>Median: 67 y (41-89 y)<br><br>**high-risk**<br>(n=452) | placebo with ADT (Investigator's choice) and docetaxel (75 mg/m2 Day 1 as 1 hour IV infusion<br>every 21 days)<br><br>**high-volume** (n=508)<br>Median: 67 y (44-86 y)<br><br>**low-volume**<br>(n=146)<br>Median: 67.5 y (42-81 y)<br><br>**high-risk** | **Darolutamide vs. placebo**<br><br>**OS**<br>high-volume<br>HR: 0.69; 95% CI, 0.57 to 0.82<br>low-volume<br>HR, 0.68; 95% CI, 0.41 to 1.13<br>high-risk<br>HR, 0.71; 95% CI, 0.58 to 0.86<br>low-risk<br>HR, 0.62; 95% CI, 0.42 to 0.90<br>**Prolonged time to castration resistance**<br>high-volume<br>HR: 0.41; 95% CI, 0.34 to 0.49<br>low-volume<br>0.21; 95% CI, 0.14 to 0.33<br><br>high-risk | Patients with high-volume and high-risk/low-risk mHSPC, treatment intensification with darolutamide,<br>androgen-deprivation therapy, and docetaxel increased OS with a similar adverse event profile in the subgroups, consistent with the overall population. | **Support**<br>Supported by Bayer AG and Orion Pharma<br><br>**Conflict of interests:**<br>The following represents disclosure information provided by authors of this manuscript. All relationships are considered compensated unless<br>otherwise noted. Relationships are self-held unless noted. I5Immediate Family Member, Inst5My Institution. Relationships may not relate to the subject matter of this manuscript. More information about ASCO's conflict of interest policy: www.asco.org/rwc or<br>ascopubs.org/jco/authors/author-center. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **high-risk** *(=≥ 2 risk factors: Gleason score ≥ 8, ≥ 3 bone lesions, and*<br>*presence of measurable visceral metastases)*:<br>N= 912 patients (70%)<br><br>**low-risk**<br>N= 393 patients (30%) | Median: 67 y (41-86 y)<br><br>**low-risk**<br>(n=199)<br>Median: 67 y (41-89 y) | (n=460)<br>Median: 67 y (44-86 y)<br><br>**low-risk**<br>(n=194)<br>Median: 67 y (42-85 y) | HR: 0.38; 95% CI, 0.32 to 0.46<br>low-risk<br>HR: 0.32; 95% CI, 0.23 to 0.45<br>**Incidences of serious adverse events**<br>high-volume<br>45.4% vs 43.5%<br>low-volume<br>42.9% vs. 38.2%<br>high-risk<br>45.3% vs 42.9%<br>low-risk<br>43.7% versus 40.9%<br><br>**Adverse events**:<br>Similar between treatment groups across subgroups by disease volume and risk.<br><br>**Grade 3 or 4 Adverse events**<br>high-volume<br>64.9% vs. 64.2%<br>low-volume<br>70.1% versus 61.1%<br>high-risk<br>67.5 % vs 64.3 %<br>low-risk | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 62.8% versus 61.7% | | |
| Smith, 2022<br><br>35179323 | RCT<br><br>NCT02799602<br>(ARASENS)<br><br>1+ | **Primary end point**: OS<br><br>**Secondary end points:**<br>time to castration-resistant prostate cancer, time to pain progression, symptomatic skeletal event-free survival, time to a first symptomatic skeletal event, time to initiation<br>of subsequent systemic antineoplastic therapy,<br>time to worsening of disease-related physical<br>symptoms, time to initiation of opioid<br>treatment for 7 or more consecutive days, and<br>safety. | n= 1306 patients <65 y with mHSPC<br><br>286 centers in 23 countries<br><br>2016-2018<br><br>Median follow-up:<br>Darolutamide: 43.7 mo<br>placebo group: 42.4 mo | darolutamide (dose of 600 mg [two 300-mg tablets] twice daily) with ADT (Investigator's choice) and docetaxel (75 mg/m2 Day 1 as 1 hour IV infusion<br>every 21 days)<br>n=651<br><br>Median: 67 y (41-89 y) | placebo with ADT (Investigator's choice) and docetaxel (75 mg/m2 Day 1 as 1 hour IV infusion<br>every 21 days)<br>n=655<br><br>Median: 67 y (42-86 y) | **OS at 4 y**<br>darolutamide: 62.7% (95% CI, 58.7 to 66.7)<br>placebo: 50.4% (95% CI, 46.3 to 54.6)<br><br>**Darolutamide vs. Placebo**<br><u>Time to castration-resistant prostate cancer</u><br>HR: 0.36 (0.30–0.42) p<0.001<br><br><u>Pain progression</u><br>HR: 0.79 (0.66–0.95) p=0.01<br><br><u>Symptomatic skeletal event</u><br>HR: 0.71 (0.54–0.94) p=0.02<br><br><u>Worsening of disease-related physical symptoms</u><br>HR: 1.04 (0.89–1.22) p=0.59<br><br><u>Symptomatic skeletal event-free survival</u><br>HR: 0.61 (0.52–0.72) p<0.001 | OS was significantly longer with the combination of darolutamide, androgen-deprivation therapy, and docetaxel than with placebo plus androgendeprivation<br>therapy and docetaxel, and the addition of darolutamide led to improvement<br>in key secondary end points. The frequency of adverse events was similar in the two groups. | international, phase 3 trial<br><br>Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)<br><br>1 patient was randomly assigned to the placebo group but received darolutamide was included in the placebo<br>group in the full analysis set.<br><br>The trial was designed by Bayer and the first and last authors, with support from the protocol steering committee.<br><br>Funding:<br>Bayer and Orion Pharma.<br><br>Conflict of interests: unknown |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **Adverse events**:<br>Similar in the two groups<br><br><u>Grade 3 or 4 adverse events</u>:<br>darolutamide: 66.1%<br>placebo: 63.5% | | |

<u>Abbreviations</u>

| | |
|---|---|
| AAP | Abiraterone acetate and prednisone |
| ABI | Abiraterone |
| ADT | Androgen deprivation therapy |
| AE | Adverse events |
| APA | Apalutamide |
| API | Androgen pathway inhibitor |
| ARAT | Androgen Receptor Axis-targeted Therapy agent |
| ARSI | Androgen Receptor Signaling Inhibitors |
| ARTAs | Androgen receptor targeted agents |
| CrI | Bayesian Credible interval |
| CRPC | Castration resistant prostate cancer |
| DAR | Darolutamide |
| DOC | Docetaxel |
| ECOG PS | Eastern Cooperative Oncology Group Patients |
| ENZ | Enzalutamide |
| HRQoL | Health Related Quality of Life |
| MD | Mean Difference |
| mCSPC | Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer |
| mHSPC | Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer |
| mo | month(s) |
| mPCa | Metastatic Prostate Cancer |
| NMA | Network Meta-Analysis |
| OS | Overall Survival |
| PFS | Progression-Free Survival |
| PRED | Prednison |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| REZ | Rezvilutamide |
| sAE | Serious adverse events |
| SNA | Standard Non-steroidal Antiandrogen |
| SOC | Standard Of Care |
| SUCRA | surface under the cumulative ranking curve |
| TTFD | Time To First clinically meaningful Deterioration |
| Y | year(s) |

## *45. Welchen Stellenwert hat Relugolix im Vergleich zu anderen Androgendeprivationstherapien?*

| Referenz | Studien-charakteristika /LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Shore, 2020<br><br>32469183 | RCT<br>(phase III)<br><br>NCT03085095 (HERO)<br><br>155 centers (worldwide)<br><br>2017-2018<br><br>1- | The goals of the phase 3 HERO trial were to evaluate the efficacy and safety of oral relugolix as compared with leuprolide in men with advanced prostate cancer. | n=930 men with advanced prostate cancer<br><br>presence of metastatic disease: 295/930 (31.7%)<br><br>Median age: 71 y (47-97 y) | relugolix (120 mg once daily after a single oral loading dose of 360 mg) for 48 weeks<br>n=622 | leuprolide 22.5 mg* (injections every 3 months) for 48 weeks<br><br>n=308<br><br>*11.25 mg in Japan/Taiwan | **Testosterone suppression to castrate levels** *(<50 ng/dl) through 48 wk*<br>Relugolix: 96.7% (95% CI 94.9-97.9%)<br>Leuprolide: 88.8% (95% CI 84.6-91.8%)<br><br>relugolix was determined to be noninferior to leuprolide (between group difference, 7.9 percentage points; 95% CI, 4.1 to 11.8)<br><br>**Cumulative probability of testosterone suppression to (<50 ng/dl)**<br><u>on day 4</u><br>Relugolix: 56%<br>Leuprolide: 0<br>p<0.001<br><br><u>on day 15</u><br>Relugolix: 98.7%<br>Leuprolide: 12%<br>p<0.001<br><br>**PSA response at day 15 followed by confirmation at day 29** | In this trial involving men with advanced prostate cancer, relugolix achieved rapid, sustained suppression of testosterone levels that was superior to that with leuprolide, with a 54% lower risk of major adverse cardiovascular events. | open label, randomisation process and allocation concealment not clearly described<br><br>testosterone values for the primary end-point analysis were measured at a blinded central laboratory<br><br>Supported by Myovant Sciences.<br><br>Disclosure forms provided by the authors are available. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Relugolix: 79.4%<br>Leuprolide: 19.8%<br>p<0.001<br><br>**Cumulative probability of profound testosterone suppression to 50 ng/dl) on day 15**<br>Relugolix: 78.4%<br>Leuprolide: 1%<br>p<0.001<br><br>**Mean FSH level at end of wk 24**<br>Relugolix: 1.72 IU/liter<br>Leuprolide: 5.95 IU/liter<br>p<0.001<br><br>**Adverse events**<br><u>Grade 3 or 4</u><br>any adverse event:<br>Relugolix: 112/622 (18%)<br>Leuprolide: 63/308 (20.5%)<br><br>serious adverse event:<br>Relugolix: 61/622 (9.8%)<br>Leuprolide: 35/308 (11.4%)<br><br><u>Incidence of major adverse cardiovascular events</u><br>Relugolix: 2.9% | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Leuprolide: 6.2%<br>HR: 0.46 (95% CI 0.24-0.88) | | |

Abbreviation

| | |
|---|---|
| FSH | Follicle-Stimulating Hormone |
| LOE | Level of Evidence |
| wk | week |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | ADT + Docetaxel + Abirateron ± Bestrahlung | ADT + Docetaxel ± Bestrahlung | HR (Konfidenzintervall), Signifikanz |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nutzen: | Radiografisches progressionsfreies Überleben [Jahre] | 4,5 | 2,0 | 0,50 (99,9 % KI 0,34-0,71), p<0,0001 |
| | Medianes Gesamtüberleben (OS) [Jahre] | NE | 4,4 | 0,75 (95,1 % KI 0,59-0,95), p=0,017 |
| | Medianes OS, Low Volume Erkrankung [Jahre] | NE | NE | 0,83 (95,1 % KI 0,50-1,39), p=0,66 |
| | Medianes OS, High Volume Erkrankung [Jahre] | 5,1 | 3,5 | 0,72 (95,1 % KI 0,55-0,95), p=0,019 |
| Schaden: | Nebenwirkungen[1] | 63 % | 52 % | ≥ Grad 3 Ereignisse |
| | | | | Häufige schwere unerwünschte Ereignisse: |
| | | 22 % | 13 % | Hypertonie |
| | | 10 % | 9 % | Neutropenie |
| | | 6 % | 1 % | Hepatotoxizität |
| | | 5 % | 5 % | Febrile Neutropenie |
| | | 5 % | 4 % | gGT Transferase erhöht |
| | | 2 % | 1 % | erektile Dysfunktion |
| | | 4 % | 3 % | alkalische Phosphatase (im Blut) erhöht |
| | Behandlungs-bedingte Todesfälle | 7 (2 %) | 3 (1 %) | Grad 5 Ereignisse |

[1] häufige unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population

## 7. Perkutane Strahlentherapie

### *46. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie/moderate und extreme Hypofraktionierung/Prostatektomie/Brachytherapie/Watchful Waiting/Aktive Überwachung/Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, **Prostatektomie**, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere **Strahlentherapie**, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, **Hormontherapie**

Die übergreifende Literatursuche ergab für diese Schlüsselfrage eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse (veröffentlicht 2021). Die Übersichtsarbeit enthielt sowohl Querschnitts- und Längsschnittstudien als auch eine Fall-Kontroll-Studie. Es gab keine direkten Vergleichsgruppen, es wurden aber Ergebnisse zur radikalen Prostatektomie, Androgendeprivationstherapie und Radiotherapie dargestellt. Es wurde ausschließlich über den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue berichtet.

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Luo 2021**<br><br>PMID: 34368311 | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=14 studies: published between 2005 & 2020<br><br>Study design: n=5 Cross-sectional n=8 Longitudinal n=1 Case control study<br><br>Study locations: China, United Kingdom, Ireland, United States, Spain, Canada, Turkey<br><br>Seach date: until July 2020 | The first aim was to compute a robust estimate of the prevalence of PCa-related fatigue based on high-quality studies with sufficiently large sample sizes.<br><br>The second aim was to evaluate the effects of different treatment methods and the fatigue assessment times on the prevalence of cancer-related fatigue (CFR) in patients. | Patients with PCa n=4.736<br><br>Sample size: 26-2.879 patients<br><br>Number of CRF cases: n=1.279<br><br>Incidence of CRF): from 17.01 to 82.97%<br><br>Mean ages ranging: from 60.0 to 75.3 yrs<br><br>Scale:<br>• BFI (n=5)<br>• EORTC QLQ-C30 (n=1)<br>• FACT-F (n=7)<br>• SF-36 (n=1) | • ADT (n=1)<br>• ADT/RP (n=1)<br>• ADT+ RT/EBRT (n=1)<br>• RARP/ADT (n=1)<br>• EBRT (n=4)<br>• RT/RP (n=1)<br>• not reported (n=5)<br><br>→ **there were no comparison groups** | | **Fatigue prevalence**<br>• n=14 studies with 4.736 patients<br>• mean ages ranging from 60.0 to 75.3 yrs<br>• **pooled CRF prevalence:** 40% (95% CI: 29-52), $I^2$=98% (P<0.01)<br><br>**Fatigue prevalence by treatment**<br><br>**CRF after RT**<br>• n=6 studies with 411 patients<br>• mean ages ranging from 64.1 to 66.0 yrs<br>• **pooled CRF prevalence:** 40% (95% CI: 22-58) $I^2$=90% (P<0.01)<br><br>**CRF after RP** | Fatigue is a common symptom in men with PCa, especially those using hormone therapy. | Presumably mixed patient population. Not all included studies differentiated between metastatic and non-metastatic patients.<br><br>**Heterogeneity:**<br>Possible reasons: differences in patient cultures, study settings & the variety of tools used to measure fatigue prevalence<br><br>**Quality assessment:**<br>Most studies were of fair (n=8) or high (n=6) quality. Only three of these studies had an adequate sample size.<br><br>**Limitations:**<br>• considerable heterogeneity among the primary studies<br>• only one article analyzed the incidence of CRF associated with a combination therapy, precluding a |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **3** | | Assessment time:<br>• during the period of treatment (n=4)<br>• ≥ 1 year after treatment (n=3)<br>• during the period of treatment / ≥ 1 year after treatment (n=2)<br>• not reported (n=5) | | • n=3 studies with 260 patients<br>• mean ages ranging from 63.8 to 67.9 yrs<br>• **pooled CRF prevalence:** 21% (95% CI: 16–26) $I^2$=0% (P=0.87)<br><br>**CRF after ADT**<br>• n=3 studies with 254 patients<br>• mean ages ranging from 67.3 to 73.3 yrs<br>• **pooled CRF prevalence:** 42% (95% CI: 20-67) $I^2$=91% (P<0.01) | | meaningful analysis of the impacts of combination therapy<br>• the distribution of the funnel plot results was asymmetric, indicating possible publication bias, which might affect the accuracy of the results<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no interpretation/discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 81701029.<br>**CAVE: no definition which type of radiotherapy was investigated** |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| ADT | Androgen deprivation therapy |
| BFI | Brief Fatigue Inventory |
| CRF | cancer-related fatigue |
| EBRT | External beam radiation therapy |
| EORTC QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Version 3.0 |
| FACT-F | 13-Item Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue |
| PCa | prostate cancer |
| RARP | Robotic-assisted radical prostatectomy |
| RP | Radical prostatectomy |
| RT | Radiation therapy |
| SF-36 | 36-Item health survey |
| yrs | years |

## *47. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie/moderate und extreme Hypofraktionierung/Prostatektomie/Brachytherapie/Watchful Waiting/Aktive Überwachung/Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, **Prostatektomie**, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere **Strahlentherapie**, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, **Hormontherapie**

Die übergreifende Literatursuche ergab für diese Schlüsselfrage fünf systematische Übersichtsarbeiten (veröffentlicht 2019 und 2023), von denen Wang 2020 eine Metaanalyse durchgeführt hat. In dieser Evidenztabelle werden folgende patientenrelevante Endpunkte berichtet: Auswirkungen des Body-Mass-Index auf die Lebensqualität der Patienten (Depotte 2023), allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität, funktionelle Endpunkte (gastrointestinale und urogenitale Toxizität, sexuelle Dysfunktion, Hormonfunktion) (Heesterman 2023), sexuelle Dysfunktion, Urininkontinenz und gastrointestinale Toxizität (Moris, 2020), Harn-, Sexual- und Darmfunktion (Wang 2020) und psychologische Aspekte (psychische Belastung, Depression, Ängste) (Maggi 2019). Die Übersichtsarbeiten enthielten prospektive und retrospektive Kohortenstudien. Heesterman 2023 schloss zwei Primärstudien ein, deren Daten für die Behandlungsgruppen aus unterschiedlichen institutionellen Datenbanken stammten. Wang 2020 inkludierte zudem eine randomisierte kontrollierte Studie, für die jedoch keine Effektdaten für onkologische Endpunkte vorlagen. Die Übersichtsarbeit von Maggi 2019 enthielt neben Kohortenstudien auch randomisierte Studien, Längsschnittstudien, Querschnittsstudien und Surveys. In den Übersichtsarbeiten von Depotte 2023 und Maggi 2019 gab es keine direkten Vergleichsgruppen, es wurden aber Ergebnisse zur radikalen Prostatektomie und zur Radiotherapie dargestellt. In der Übersichtsarbeit von Heesterman 2023 wurde die radikale Prostatektomie mit externer Strahlentherapie und Androgendeprivationstherapie verglichen. Die Übersichtsarbeit von Wang 2020 verglich die radikale Prostatektomie mit der Radiotherapie.

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Depotte 2023**<br><br>PMID: 36721272 | Systematic review<br><br><u>n=20 studies</u> published between 2000 & 2019<br><br><u>Study design</u><br>• n=10 retrospective<br>• n=10 prospective longitudinal observational studies<br><br><u>Study locations:</u> | To evaluate the impact of overweight and obesity on the quality of life (QOL) of patients with prostate cancer receiving an anticancer treatment. | • PCa patients with a body mass index (BMI) of over 25 kg/m²<br><br>• 12.529 patients, including 5.549 overweight or obese patients<br><br><u>Sample size</u><br>32-1.884 patients<br><br><u>Median age:</u><br>from 59 to 69 yrs<br><br><u>Follow-up</u> | • radical prostatectomy<br>• radiotherapy<br>• brachytherapy<br><br>→ **there were no comparison groups** | | <u>**Impact of patient BMI on QOL**</u><br><br><u>**Radical prostatectomy**</u><br><u>n=13 studies</u><br><br>• n=5 studies showed that obesity increased the risk of post-prostatectomy urinary disorders, while n=5 studies others did not find any association<br>• negative relationship between sexual disorders and obesity (n=3 studies) | • overweight and obesity negatively impacted QOL in patients receiving radiotherapy for PCa, particularly urinary, sexual, and bowel function, 12 months and more after treatment. Results were more discordant in patients receiving prostatectomy<br><br>• based on the published data, the level of evidence | <u>**Quality assessment:**</u> was performed, but no summary of the risk of bias assessment is available<br><br><u>**Heterogeneity:**</u><br>• heterogeneity of the patients' characteristics, the timing of assessment (3 to 60 months) and of the QOL scores used and the variable definitions of overweight and obesity<br><br><u>**Limitations:**</u> |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | America, England, Poland, Italy, Denmark, Belgium, Taiwan<br><br>Seach date<br>Search in the databases without time filter<br><br>**2+** | | between 2 & 56 months | | | • impact of high BMI on post-prostatectomy vitality (n=2 studies)<br><br>**Radiotherapy**<br>n=6 studies<br><br>• obesity & overweight had a negative impact on QOL, n=2 observing an effect on sexual function, n=3 studies on urinary function, and n=3 studies on vitality<br>• these adverse events appeared to occur after a long interval after radiation therapy (12 to 60 months) in n=4 studies of them | for an association between QOL and overweight or obesity in patients treated for PCa is not high | • none of the studies focused on new systemic therapeutic strategies for PCa, (i.e. second generation hormone therapy, metabolic radiotherapy)<br>• due to the heterogeneity it was not possible to perform a quantitative analysis<br>**AMSTAR-2**<br>• no study selection in duplicate<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>none |
| **Heesterman 2023**<br><br>PMID: 37142955 | Systematic review<br><br>n=19 studies published between 2016 & 2020<br><br>Study design<br>• n=1 prospective<br>• n=16 retrospective<br>• n=2 studies in which data for the two treatment groups came from different (institutional) databases<br><br>Study locations | To summarize recent evidence in terms of health-related quality of life (HRQoL), functional and oncological outcomes following radical prostatectomy compared to external beam radiotherapy and androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer. | • high-risk non-metastatic PCa (defined as ≥ cT2c, cN0/1, cM0, ISUP grade 4–5 and/or PSA > 20 ng/ml)<br><br>sample size:<br>100-40.000 patients<br><br>mean/median age:<br>• approximately 65 yrs (in most studies)<br>• patients treated with RP were generally younger than patients treated with a | • Radical prostatectomy (RP) | • external beam radiotherapy (EBRT)<br>• androgen deprivation therapy (ADT) | **general HRQoL**<br>n=1 study<br><br>• no clinically important difference between RP & EBRT combined with ADT<br><br>**Functional outcomes**<br>n=3 studies<br><br>• GU toxicity & sexual dysfunction were more often reported after RP<br>• GI toxicity was more often reported after EBRT, these differences were not clinically relevant in all studies. | Studies reporting functional outcomes and HRQoL are very scarce and the magnitude of the effect of RP versus dose-escalated EBRT with ADT on HRQoL and functional outcomes remains largely unknown. | **Quality assessment:**<br>• low risk of bias (n=14)<br>• moderate to high risk of bias (n=5)<br><br>**Heterogeneity:**<br>• differences within and between studies regarding inclusion criteria, definitions of high-risk PCa, applied surgical and radiotherapy techniques and use of adjuvant therapies<br>• differences in methodology, outcome measures, and reported information<br><br>**Limitations:** |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Norway, Turkey, USA, Spain, Sweden, Japan, Korea, Germany<br><br>Seach date from 2016 to March 2021<br><br>**2+** | | radiation-based approach<br><br>median follow-up: from approximately 3 to 10 yrs | | | • hormonal function was reduced during treatment with ADT | | • use of retrospective data collected retrospectively from medical records or existing databases<br>• the majority of studies were conducted at a single-institution<br>• in many studies there were potential quality issues in the assessment of outcome measures<br>• although statistical methods were applied to control for potential confounders in most studies, residual and/or unmeasured confounding remains an issue<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (reference lists / bibliographies of included studies were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no data extraction in duplicate<br><br>**Conflicts of interest:** none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:** This review was funded by ZonMw. |
| **Moris 2020** | International Multidisciplinary | The aim is to compare the available primary | • male patients with histologically proven high-risk | • radical prostatectomy (RP)<br>• external beam radiotherapy (EBRT)<br>• radiotherapy (RT) | | *The following results relate only to high-risk PCa* | RP as part of multimodal treatment & EBRT + | **Quality assessment:** was performed, but no summary of the risk of |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PMID: 32146018 | Systematic Review<br><br><u>n=90 studies</u> published between 2000 & 2019<br><br><u>Study design</u><br>• n=24 RCTs<br>• n=66 non-RCTs (4 prospective & 62 retrospective studies)<br><br><u>Study locations</u><br>not reported<br><br><u>Seach date</u><br>between January 2000 & May 2019<br><br>**2++** | local curative treatment options for high-risk localized and locally advanced PCa at diagnosis. | localized PCa (defined as ISUP grade 4–5; Gleason score 8–10 or PSA >20 ng/ml or <u>></u> cT2c)<br><br>• locally advanced PCa (defined as any PSA, cT3–4 or cN+, any ISUP grade/ Gleason score)<br><br>• primary treatments<br><br>• 367.347 patients | • brachytherapy (BT)<br>• multimodality treatment (defined as a combination of primary local treatments systemic treatment)<br><br>• | | **RP vs. EBRT<u>+</u>ADT**<br>*<u>Nononcological outcomes</u>*<br>• more sexual dysfunction and urinary incontinence after RP (2 non-RCTs)<br>• more GI toxicity after RT (1 non-RCT) | long-term ADT can be recommended as primary treatment in high-risk | bias assessment is available<br><br>**<u>Heterogeneity:</u>**<br>• the overall clinical & methodological differences between the studies contributed to the heterogeneity of the data<br>• variation was apparent in baseline patient characteristics, type, duration, and correct administration of ADT, as well as the variety in RT doses.<br><br>**<u>Limitations:</u>**<br>• owing to the anticipated heterogeneity across studies, only a narrative synthesis was planned<br><br>**<u>AMSTAR-2:</u>**<br>• no comprehensive literature search strategy (e.g. keywords & search strategy were not provided; reference lists / bibliographies of included studies were not searched)<br><br>**<u>Conflicts of interest:</u>**<br>was described in detail in the study<br><br>**<u>Funding/Support and role of the sponsor:</u>**<br>none |
| **Wang 2020**<br><br>PMID: 32093688 | Systematic review with meta-analysis | This systematic review was conducted to compare the | • patients with high-risk PCa (defined as | prostatectomy (RP)<br><br><u>median age:</u> | radiotherapy (RT)<br><br><u>median age:</u><br>58.1–75.0 yrs | **<u>RP vs. RT</u>**<br>n=6 studies<br><br>**<u>urinary function</u>** | Radical prostatectomy could lead to poorer urinary and sexual | **<u>Quality assessment:</u>**<br>• 23 cohort studies were of high quality |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n=25 studies published between 2006 & 2019<br><br>Study design<br>• n=21 retrospective<br>• n=3 prospective<br>• n=1 RCT<br><br>Study locations<br>not reported<br><br>Seach date<br>until July 2019<br><br>**2++** | effectiveness of prostatectomy and radiotherapy in patients with high-risk PCa and to select candidates for optimal treatment. | NCCN criteria: ≥ T3 or GS 8–10 or PSA > 20; D'Amico criteria: ≥ T2c or GS 8–10 or PSA > 20; or the other criteria)<br><br>• patients without metastatic disease<br><br>• primary treatment<br><br>• median follow-up: from 23.89 months to 15 yrs | 58.2–71.8 yrs | | • 5 studies reported: RT performed better than RP in urinary function<br>• 1 study reported: there was no difference between RP & RT (P=0.05)<br><br>**sexual function**<br>• 3 studies reported: patients treated with RT had better sexual function than those treated with RP<br>• 2 studies reported: no significant difference between RP & RT<br><br>**bowel function**<br>• 4 studies reported: no difference between RP & RT on bowel function<br>• 2 studies reported: patients in the RP group had a significantly lower risk of suffering from bowel toxicities | function, while bringing better performance in the bowel domain. | • 1 cohort study was of median quality<br>• 1 RCT was evaluated as high-risk of bias<br><br>**Heterogeneity:**<br>• heterogeneity was relatively high due to inconsistent inclusion criteria & different treatment modalities<br><br>**Limitations:**<br>• owing to the limited information available from studies, meta-analysis about the urinary-, sexual- & bowel functions was not performed<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (NSFC 81974398 and 81672547), the National Clinical Research Center for Geriatrics (Z2018A01), and 1.3.5 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | project for disciplines of excellence, West China Hospital, Sichuan University. |
| **Maggi 2019**<br><br>PMID: 30281167 | Systematic review<br><br>n=18 studies published between 2004 & 2018<br><br>Study design<br>• n=2 RCTs<br>• n=5 prospective<br>• n=4 prospective longitudinal<br>• n=1 prospective survey<br>• n=1 retrospective survey<br>• n=2 surveys<br>• n=1 longitudinal analysis<br>• n=2 cross-sectional study<br><br>Study locations<br>USA, Germany, Sweden, Australia, Japan, Netherlands, Italy<br><br>Search date<br>the past 15 yrs<br><br>**2-** | To critically analyse the current evidence on the psychological impact of different primary treatments (radical prostatectomy, radiotherapy and active surveillance), in patients with prostate cancer, using validated questionnaires. | • localised or locally advanced PCa<br><br>• non-metastatic cases<br><br>• primary treatments<br><br>• n=10.945 patients<br><br>Sample size<br>• from 47 to 4.719 patients<br><br>mean age:<br>• from 60.0 to 76.2 yrs<br><br>Follow-up (after treatments)<br>• from 3 to 204 months | • radical prostatectomy (RP)<br>· n=7.933 patients<br>· mean age: 67.1 yrs<br><br>• radiotherapy (RT)<br>· n=1.570 patients<br>· mean age: 69.5 yrs<br><br>• active surveillance (AS)<br>· n=1.442 patients<br>· mean age: 66.0 yrs<br>·<br>→ **there were no comparison groups** | *The following results relate only to the comparison RP vs. RT*<br><br>**total prevalence: pretreatment psychological distress (PD), depression & anxiety** (from mild to severe or from suspicious to definite)<br><br>→ n=10 studies<br><br>• **RP**<br>· PD: 20%-28%<br>· depression: 4%-19%<br>· anxiety: 7%-32%<br><br>• **RT**<br>· PD: no data<br>· depression: 0%-5%<br>· anxiety: 0%-17.8%<br><br>→ high variability of pretreatment incidence for PD, depression and anxiety does not consent to appreciate statistical differences among treatments<br><br>**Primary treatments on psychological aspects**<br><br>→ with Hospital Anxiety & Depression Scale | • RP and RT are well-tolerated in terms of definite anxiety and depression during the post-treatment follow-up<br><br>• mutual influence between functional and psychological modifications induced by treatments has been demonstrated<br><br>• urinary symptoms related to incontinence more than sexual and bowel dysfunction are able to induce psychological distress worsening | **Quality assessment:** was not performed<br><br>**Heterogeneity:**<br>• very heterogeneous data (definition of anxiety and depression in terms of mild, moderate and severe or suspicious and definite cases)<br>• heterogenity is mentioned but not presented in a statistical way.<br><br>**Limitations:**<br>• mostly no longitudinal analysis at different follow-up was made<br>• statistical results are primarily shown in the single studies.<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br>• no data extraction in duplicate<br>• no RoB assessment in the individual studies included in the review<br>• no interpretation/ discussion of the likely |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | → 12-month follow-up<br><br>**Anxiety**<br>• **RP:**<br>· Baseline: ± SD: 4.5±1.9<br>· 6 months: ± SD: 3.3±1.4<br>· 12 months: ± SD: 3.3±1.2<br><br>• **RT**<br>· Baseline: ± SD: 3±2.3<br>· 6 months: ± SD: 4.6±0.8<br>· 12 months: ± SD: 4.5±1<br><br>**Depression**<br>• **RP:**<br>· Baseline: ± SD: 2.9±1.2<br>· 6 months: ± SD: 2.9±0.9<br>· 12 months: ± SD: 2.7±0.9<br><br>• **RT**<br>· Baseline: ± SD: 2.2±0.3<br>· 6 months: ± SD: 4±1.8<br>· 12 months: ± SD: 3.9±1.9<br><br>**Functional & Psychological modifications**<br>• urinary symptoms related to incontinence more than sexual and bowel dysfunction are able to induce PD, anxiety or depression worsening | | impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>not mentioned |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| ADT | androgen deprivation therapy |
| AS | active surveillance |
| AT | ablative therapy |
| BMI | body mass index |
| EBRT | external beam radiotherapy |
| ED | erectile dysfunction |
| GI | gastrointestinal |
| GU | genitourinary |
| HIFU | high-intensity focused ultrasound |
| HRQoL | health-related quality of life |
| ISUP | International Society of Urological Pathology |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| OR | odds ratio |
| ORP | open radical prostatectomy |
| PCa | prostate cancer |
| PD | psychological distress |
| PSA | prostate-specific antigen |
| QOL | quality of life |
| RAD | radical treatment |
| RARP | robot-assisted radical prostatectomy |
| RCT | randomised controlled trial |
| RD | risk difference |
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| RT | radiotherapy |
| UI | urinary incontinence |
| yrs | years |

## *48. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie/moderate und extreme Hypofraktionierung/Prostatektomie/Brachytherapie/Watchful Waiting/Aktive Überwachung/Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** **Strahlentherapie**, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, **Aktive Überwachung**, Hormontherapie

Die übergreifende Literatursuche ergab für diese Schlüsselfrage eine systematische Übersichtsarbeit **ohne** Metaanalyse (veröffentlicht 2019). Diese Übersichtsarbeit enthielt neben Kohortenstudien auch randomisierte Studien, Längsschnittstudien, Querschnittsstudien und Surveys. Es gab keine direkten Vergleichsgruppen, es wurden aber Ergebnisse zur Radiotherapie und zur aktiven Überwachung dargestellt. Die Übersichtsarbeit untersuchte ausschließlich patientenrelevante Endpunkte (psychische Belastung, Depression, Ängste).

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Maggi 2019**<br><br>PMID: 30281167 | Systematic review<br><br><u>n=18 studies</u> published between 2004 & 2018<br><br><u>Study design</u><br>• n=2 RCTs<br>• n=5 prospective<br>• n=4 prospective longitudinal<br>• n=1 prospective survey<br>• n=1 retrospective survey<br>• n=2 surveys<br>• n=1 longitudinal analysis<br>• n=2 cross-sectional study<br><br><u>Study locations</u> | To critically analyse the current evidence on the psychological impact of different primary treatments (radical prostatectomy, radiotherapy and active surveillance), in patients with prostate cancer, using validated questionnaires. | • localised or locally advanced PCa<br><br>• non-metastatic cases<br><br>• primary treatments<br><br>• n=10.945 patients<br><br><u>Sample size</u><br>• from 47 to 4.719 patients<br><br><u>mean age:</u><br>• from 60.0 to 76.2 yrs<br><br><u>Follow-up (after treatments)</u><br>• from 3 to 204 months | • radical prostatectomy (RP)<br>· n=7.933 patients<br>· mean age: 67.1 yrs<br><br>• radiotherapy (RT)<br>· n=1.570 patients<br>· mean age: 69.5 yrs<br><br>• active surveillance (AS)<br>· n=1.442 patients<br>· mean age: 66.0 yrs<br><br>→ **there were no comparison groups** | | *The following results relate only to the comparison RT vs. AS*<br><br><u>**total prevalence: pretreatment psychological distress (PD), depression & anxiety**</u> <u>(from mild to severe or from suspicious to definite)</u><br><br>→ n=10 studies<br><br>• <u>**RT**</u><br>· PD: no data<br>· depression: 0%-5%<br>· anxiety: 0%-17.8%<br><br>• <u>**AS**</u><br>· PD: 14%<br>· depression: 0%-15%<br>· anxiety: 0%-22.7%<br><br>→ high variability of pretreatment incidence for PD, depression and anxiety does not consent to appreciate statistical differences among | • AS and RT are well-tolerated in terms of definite anxiety and depression during the post-treatment follow-up<br><br>• mutual influence between functional and psychological modifications induced by treatments has been demonstrated<br><br>• urinary symptoms related to incontinence more than sexual and bowel dysfunction are able to induce psychological distress worsening | <u>**Quality assessment:**</u><br>was not performed<br><br><u>**Heterogeneity:**</u><br>• very heterogeneous data (definition of anxiety and depression in terms of mild, moderate and severe or suspicious and definite cases)<br>• heterogenity is mentioned but not presented in a statistical way.<br><br><u>**Limitations:**</u><br>• mostly no longitudinal analysis at different follow-up was made<br>• statistical results are primarily shown in the single studies.<br><br><u>**AMSTAR-2**</u><br>• no study protocol |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | USA, Germany, Sweden, Australia, Japan, Netherlands, Italy<br><br>Search date<br>the past 15 yrs<br><br>**2-** | | | | treatments<br><br>**Primary treatments on psychological aspects**<br><br>→ with Hospital Anxiety & Depression Scale<br>→ 12-month follow-up<br><br>**Anxiety**<br><br>• **RT**<br>· Baseline: ± SD: 3±2.3<br>· 6 months: ± SD: 4.6±0.8<br>· 12 months: ± SD: 4.5±1<br><br>• **AS**<br>· Baseline: ± SD: 4.1±1.4<br>· 6 months: ± SD: 3.3±0.3<br>· 12 months: ± SD: 3.6±0.6<br><br>**Depression**<br><br>• **RT**<br>· Baseline: ± SD: 2.2±0.3<br>· 6 months: ± SD: 4±1.8<br>· 12 months: ± SD: 3.9±1.9<br><br>• **AS**<br>· Baseline: ± SD: 2.6±0.2<br>· 6 months: ± SD: 3.3±1.2<br>· 12 months: ± SD: 4±2.3<br>**Functional & Psychological modifications**<br>• urinary symptoms related to incontinence more than sexual and bowel dysfunction are able to induce PD, anxiety or depression worsening | | • no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br>• no data extraction in duplicate<br>• no RoB assessment in the individual studies included in the review<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>not mentioned |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| AS | active surveillance |
| PCa | prostate cancer |
| PD | psychological distress |
| RCT | randomised controlled trial |

| | |
|---|---|
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| RT | radiotherapy |
| yrs | years |

## *49. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** **Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung**, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie

Die Literaturrecherche ergab für diese Schlüsselfrage drei umfassende Vergleichsstudien und zwei Netzwerk-Metaanalysen (veröffentlicht zwischen 2018 und 2021). In der umfassenden Vergleichsstudie von Wilt 2021 mit ausschließlich randomisierten kontrollierten Studien wurden onkologische Endpunkte (Mortalität, Zeit bis zur Metastasierung/Progression) und patientenrelevante Endpunkte (erektile Dysfunktion, Urinfunktion, Darmfunktion, Toxizitäten) berichtet. Die Netzwerk-Metaanalyse von Zhen 2021 mit randomisierten Studien und retrospektiven Studien berichtete getrennt nach Studiendesign über onkologische Endpunkte (Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität). Die Netzwerk-Metaanalyse von Chen 2018 mit Kohortenstudien berichtete über einen onkologischen Endpunkt (Gesamtüberlebensrate). In einer weiteren umfassenden Vergleichsstudie von Adam 2018 mit randomisierten Studien, prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien wurde ein patientenrelevanter Endpunkt (gesundheitsbezogene Lebensqualität) untersucht. Die umfassende Vergleichsstudie von Avila 2018 mit randomisierten Studien und prospektiven Längsschnittstudien berichtete ebenfalls ausschließlich über patientenrelevante Endpunkte (Urinfunktion, Darmfunktion und sexuelle Funktion).

| Referenz | Studiencharakteristika/ LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Umfassende Vergleichsstudien zu onkologischen & patientenrelevanten Outcomes** | | | | | | | | |
| **Wilt 2021**<br><br>PMID: 33350857 | Comparative Effectiveness Review/ Systematic Review<br><br>n=17 studies published between 2004 & 2020<br><br>Study design<br>n=17 RCTs<br><br>Study locations:<br>not reported<br><br>Seach date:<br>from January 2013 to January 2020<br><br>**1**- | The purpose was to identify new information and update previous Agency for Healthcare Research and Quality and American Urological Association funded reviews evaluating treatments for clinically localized prostate cancer. | clinically localized prostate cancer (CLPC) | • WW<br>• PSA-based AM<br>• AS<br>• RP<br>• EBRT<br>• 3D-CRT + ADT<br>• EBRT + ADT<br>• ERBT + neoadjuvant & concurrent ADT<br>• conventionally fractionated EBRT | • RP<br>• AM<br>• PDT<br>• EBRT<br>• EBRT + ADT<br>• 3D-CRT + ADT with LDR-PB boost<br>• EBRT + concurrent & adjuvant ADT<br>• ultra-hypofractionated EBRT | **PSA-based AM vs. EBRT + ADT** (1 RCT)<br><br>• **All-cause mortality (10 yrs follow-up):** RR 1.07 (95% CI: 0.8-1.5)<br><br>• **PCa-specific mortality (10 yrs follow-up):** Peto OR 1.96 (95% CI: 0.63-6.12)<br><br>• **Metastases (10 yrs follow-up):** RR 2.1 (95% CI: 1.15-3.7)<br><br>• **Erectile dysfunction (6 yrs follow-up):** RR 0.97 (95% CI: 0.89-1.05)<br><br>• **Urinary incontinence (6 yrs follow-up):** RR 2.37 (95% CI: 1.34-4.19) | • AM results in little to no mortality difference vs surgery or EBRT plus ADT.<br><br>• EBRT plus ADT reduces mortality vs EBRT alone in higher risk CLPC but may worsen sexual function. | **Quality assessment:** Performed with Cochrane ROB tool; results not available<br><br>**Limitations:**<br>• no validated thresholds exist to define effect size magnitude to determine "clinically important differences" or establish criteria to define "small", "moderate" or "large" effects by intervention or across outcomes; therefore, varying thresholds to define effect size estimates (whether by patients, clinicians, health systems or guideline members) may alter certainty of evidence & clinical/policy decisions |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **RP vs. EBRT + ADT** (1 RCT)<br><br>• **All-cause mortality (10 yrs follow-up):** RR 0.99 (95% CI: 0.69-1.04)<br><br>• **PCa-specific mortality (10 yrs follow-up):** Peto OR 1.23 (95% CI: 0.33-4.58)<br><br>• **Metastases (10 yrs follow-up):** Peto OR 0.80 (95% CI: 0.38-1.67)<br><br>• **Urinary incontinence (72 months follow-up):** RR 4.90 (95% CI: 2.91-8.26)<br><br>• **Erectile dysfunction (72 months follow-up):** RR 1.15 (95% CI: 1.07-1.23)<br><br>• **Fecal incontinence (72 months follow-up):** Peto OR 0.48 (95% CI: 0.22-1.01)<br><br>**3D-CRT and ADT vs. 3D-CRT and ADT with LDR-PB boost**<br>(1 RCT with 398 patients)<br><br>• **Mortality (5 yrs follow-up):** RR 1.25 (95% CI: 0.81-1.94)<br><br>• **Prostate-specific Mortality (5 yrs follow-up):** RR 1.56 (95% CI: 0.62-3.93)<br><br>• **Metastatic disease (5 yrs follow-up):** RR 1.05 (95% CI: 0.56-1.97)<br><br>**EBRT + ADT vs. EBRT** (7 RCTs)<br><br>• **Overall mortality (5.9-9.1 yrs follow-up)** (5 RCTs with 4.047 | | • no studies assessed the role of AS or the role of WW in men with screen detected CLPC; additionally, no studies evaluated the comparative effectiveness of interventions of men diagnosed or undergoing surveillance using MRI assessment and targeted biopsies<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no comprehensive literature search strategy (experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect<br>• no interpretation /discussion of the likely impact of RoB on the results<br>• no investigation of heterogeneity<br>• no investigation of publication bias<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>This project was funded under Contract No. HHSA290201500008I/Task Order 75Q80119F32008 from the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services (HHS). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | patients): RR 0.86 (95% CI: 0.69-1.06)<br><br>• **PCa mortality (7.2-9.1 yrs follow-up)** (3 RCTs with 3.004 patients): Peto OR 0.51 (95% CI: 0.37-0.70)<br><br>• **Metastasis (5-10 yrs follow-up)** (4 RCTs with 4.664 patients): RR 0.83 (95% CI: 0.71-0.97)<br><br>• **Sexual function: severe impairment based on late toxicity scores-measured from six months until end of follow-up (7.2 yrs)** (1 RCT with 813 patients): RR 1.40 (95% CI: 1.08-1.80)<br><br>• **Sexual function: impotence grade (2-4-4.5 yrs follow-up)** (1 RCT with 201 patients): RR 1.20 (95% CI: 0.79-1.84)<br><br>• **Urinary incontinence (stress) grades (2-4-4.5 yrs follow-up)** (1 RCT with 201 patients): RR 0.90 (95% CI: 0.31-2.59)<br><br>**EBRT + neoadjuvant and concurrent ADT vs. EBRT + concurrent and adjuvant ADT** (1 RCT with 432 patients)<br><br>• **Overall mortality (12.2 yrs follow-up):** RR 1.05 (95% CI: 0.81-1.37)<br><br>• **PCa mortality (12.2 yrs follow-up):** Peto OR 1.01 (95% CI: 0.35-2.93)<br><br>• **Metastasis distant Progression (12.2 yrs follow-up):** Peto OR 1.36 (95% CI: 0.57-3.27) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • **Late genitourinary toxicity grade ≥3 (3 yrs follow-up)** (428 patients): Peto OR 1.01 (95% CI: 0.32-3.18)<br><br>**Conventionally fractionated EBRT vs. ultra-hypofractionated EBRT** (1 RCT with 1.180 patients)<br><br>• **Mortality (5 yrs follow-up):** RR 0.93 (95% CI: 0.63-1.39)<br><br>• **PCa mortality (5 yrs follow-up):** Peto OR 0.72 (95% CI: 0.29-1.79)<br><br>• **Metastasis (5 yrs follow-up):** RR 1.02 (95% CI: 0.66-1.58)<br><br>• **Urinary toxicity grade ≥2 based on RTOG morbidity scale-1 and 2 years**<br>1 RCT (989-1.057 patients):<br>1 year: RR 0.41 (95% CI: 0.22-0.76)<br>2 years: RR 1.11 (95% CI: 0.66-1.87)<br><br>• **Bowel toxicity grade ≥2 based on RTOG morbidity scale-2 years** (991 patients): Peto OR 1.77 (95% CI: 0.80-3.92) | | |
| **Netzwerk-Metaanalysen zu onkologischen Outcomes** | | | | | | | | |
| **Zhen 2021**<br><br>PMID: 34319588 | Systematic review with network meta-analysis<br><br>n=22 studies: published between 2004 & 2019<br><br>Study design:<br>n=7 RCT<br>n=15 retrospective<br><br>Study locations:<br>Japan, USA, United Kingdom, Sweden, | Comparison on the relative efficacy and prognosis benefits of radical prostatectomy, active surveillance and radiotherapy on cancer-specific mortality (CSM) and all-cause mortality (ACM). | patients with low-risk PCa<br>n=185.363<br><br>Sample size:<br>• 147–60.290 patients<br>• median sample size: 1.548 patients<br>• n=9 studies included <1.000 patients | radical prostatectomy (RP) | • active surveillance (AS)<br><br>• radiotherapy (RT)<br>· external beam radiotherapy (EBRT)<br>· brachytherapy (BT) | *In the following, only the results of the RCTs are presented for the pairwise meta-analysis of CSM & ACM (reason: deviations in the pooled observational & RCT data in the text & figures)*<br><br>**Pairwise meta-analysis of CSM**<br><br>**RP vs. EBRT** (5 RCTs)<br>OR: 0.54 (95% CI: 0.40, 0.72); $I^2$=0%<br><br>**Pairwise meta-analysis of ACM** | • In this Bayesian analysis on low-risk PCa, the best oncological outcomes were accomplished by RP or BT.<br><br>• BT for low-risk PCa was associated with a similar risk of CSM when compared with RP; both RP & BT demonstrate a significantly increased risk of CSM when compared with EBRT and AS. | **Quality assessment:**<br>• majority of RCTs were of high quality, one study was of unknown risk<br>• 9 out of 15 retrospective studies were of high quality<br>• there were no studies that should have been excluded due to poor quality or different baseline characteristics<br><br>**Heterogeneity:**<br>• pairwise meta-analysis: none of the aforementioned |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Norway, Canada, Chile, Italy<br><br>Seach date:<br>from January 2004 to June 2020<br><br>• **studies overall: 2+**<br><br>• **RCTs analyses: 1-** | | • n=4 studies included more than 20.000 patients<br><br>Age:<br>• mean or median ages: from 50 to 74.1 yrs<br>• mean age: 65.2 yrs<br>• 3 studies: no data<br><br>Median follow-up period<br>• based on individual patient data (interquartile range): 7.05 yrs (3.8–15) | | | **RP vs. EBRT** (4 RCTs)<br>OR 0.63 (95% CI: 0.47, 0.84); $I^2$=6%<br><br>**Network meta-analysis for CSM**<br>*The pooled results of the retrospective studies & the RCTs are presented below.*<br><br>**RP vs. EBRT**<br>OR: 0.66 (95% CI: 0.46-0.97)<br><br>**AS vs. EBRT**<br>OR: 0.70 (95% CI: 0.45-1.07)<br><br>**rank probabilities**<br>• BT (0%), RP (0%) & EBRT (4%) are three recommended options for low-risk PCa in terms of ACM<br><br>**Network meta-analysis for ACM**<br>n=14 studies on RP, AS, EBRT & BT<br>• Based on the established network, compared with results from the traditional pairwise meta-analysis, although BT failed to show a clinically superior advantage for ACM over other treatment modalities, according to rank probability, BT was still recommended as the optimal choice in terms of ACM followed by RP (2%), EBRT (43%) & AS (56%)<br>• no statistical difference among four treatments in ACM as outcome<br>• all the potential scale reduction factors were close to 1.00, so the model was proven convergent & stable<br>• in terms of the node spilt analysis, all p values exceeded .05 & consistency model was selected according to our 3-level hierarchical model, whether included study is observational study or RCT would not increase heterogeneity to our meta-analysis; thus, the adjustment is not needed | • While in terms of ACM, four treatment modalities posed comparable risks though brachytherapy ranked first in the histogram. | variables (publication year, age of participants, follow-up period, research quality) was the source of heterogeneity<br>• network meta-analysis: heterogeneity was not reported<br><br>**Limitations:**<br>• very low quality of the evidence as a result of the sparse data currently available and the small number of RCTs. Some of the studies were retrospectively designed which may lead to a possible limitation of selection bias, detection bias and performance of analysis bias; thus, a 3-level hierarchical Bayesian model was built to make the results more convincible<br><br>• Bayesian framework yielded wider CI than pairwise meta-analysis because the framework accounted for the uncertainty in the estimation of the heterogeneity. The estimate of network meta-analysis was less precise than the estimate from the pairwise meta-analysis which may result in inconsistency between pairwise meta-analysis & network meta-analysis<br><br>• this study included the time span over 1999–2017, during which patient characteristics & diagnosis approaches may have changed a lot |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | • this research is a network meta-analysis; the researchers could only provide indirectly comparison<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:** not reported |
| **Chen 2018**<br><br>PMID: 29788736 | Network meta-analysis<br><br>n=9 studies published between 2004 & 2016<br><br>Study design<br>n=9 cohort studies (two-arm trials)<br><br>Study locations<br>Canada, America, Japan<br><br>Seach date<br>from the inception of the study till February 2017<br><br>**2+** | We aim to conduct a network meta-analysis to compare the overall survival rate of RT, ET, CRYO, RP, RT+ET and RP+ET regimens in the treatment of T1-T3. | T1-T3 prostate cancer<br><br>n=20.644 patients<br><br>sample size:<br>119-14.126 patients<br><br>Age: between 60 and 85 yrs | • RT<br>• RT + ET<br>• RP<br>• RP + ET<br>• CRYO<br>• ET | • RT<br>• ET<br>• RP + ET | **Pairwise meta-analysis for OS**<br><br>• **RT+ET vs. RT** (5 studies)<br>OR 1.20 (95% CI: 0.87~1.66); $I^2$ 82.5%; p<0.001<br><br>• **RP+ET vs. RT+ET** (1 study)<br>OR 6.42 (95% CI: 0.75~54.61)<br><br>• **CRYO vs. RT** (1 study)<br>OR 1.13 (95% CI: 0.51~2.53)<br><br>**Main results of network meta-analysis**<br><br>• **RT vs. RP+ET**<br>OR 0.09 (95% CI: 0.00~1.13)<br><br>• **RT+ET vs. RP+ET**<br>OR 0.11 (95% CI: 0.00~1.31)<br><br>**SUCRA values of OS**<br><br>• **RT** 32.33%<br>• **ET** 57.83%<br>• **CRYO** 39.83% | Our findings indicate that the RP+ET regimen had better efficacy on improving the overall survival rate of T1-T3 PC patients, and the RP regimen ranked second. | **Quality assessment:**<br>Performed with Newcastle-Ottawa Scale; results not available<br><br>**Limitations:**<br>• the amount of included literature in the meta-anylsis is relatively small and a sensitivity analysis could not be carried out<br>• there was a difference in the number of participants in the pairwise comparison among interventions, and differences in the study of different comparisons, which may impact the results of the study<br>• the dosage and duration of drugs used in the study could not be listed due to incomplete relevant data and non-cooperating authors<br><br>**AMSTAR-2:** |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • **RP** 84.83%<br>• **RT+ET** 45.00%<br>• **RP+ET** 89.50%<br><br>• **RP + ET** regimen occupied the first place (89.5%) in terms of OS<br>• **RP** regimen came second (84.83%) | | • no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br><br>**Conflicts of interest:**<br>not reported<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>not reported<br>**CAVE: no definition which type of radiotherapy was investigated** |
| **Umfassende Vergleichsstudien zu patientenrelevanten Outcomes** | | | | | | | | |
| **Adam 2018**<br><br>**PMID: 29361950** | Systematic review<br><br>n=13 studies published between 2000 & 2016<br><br>Study design<br>• n=3 RCTs<br>• n=7 observational prospective cohort studies<br>• n=3 observational retrospective cohort studies<br><br>Study locations<br>Norway, UK, Sweden, US, Italy, Denmark, Japan, Netherlands<br><br>Search date<br>in January 2017<br><br>**2-** | To identify all studies assessing health-related quality of life (HRQoL) among long-term prostate cancer (PC) survivors by primary intervention. | • localized PC (defined as TNM stage T1 & T2)<br>• long-term PC survivors<br>• primary intervention<br><br>Sample size<br>46-1.463 patients<br><br>Age:<br>between 62 & 80 yrs<br><br>Follow-up:<br>between 5 & 14.7 yrs | • radical prostatectomy (RP)<br>• external beam radiotherapy (EBRT)<br>• androgen deprivation therapy (ADT)<br>• active surveillance (AS)<br>• watchful waiting (WW)<br>• controls from the general population (CGP) | **HRQoL for localized PC**<br>• n=3 studies (+ CGP)<br>• AS vs. RP vs. EBRT (1 RCT)<br>• RP vs. EBRT (1 RCT)<br>• AS vs. EBRT (1 observational study)<br><br>· These 3 studies show long-term survivors with localized stage PC have comparable HRQoL independent from the chosen intervention.<br>· PC survivors don't experience any reduction in their HRQoL (just deficits in physical function, when compared with CGP (n=1 observational study)<br>· EBRT had an effect on bowel function (n=1 RCT; n= 1 observational study)<br>· RP had the greatest negative effect on | • robust data from two RCTs and one observational study, comparing HRQoL by primary intervention in localized PC survivors, suggest that HRQoL does not seem to differ by intervention. | **Quality assessment:**<br>was performed, but the quality of evidence are not available<br><br>**Heterogeneity:**<br>• heterogeneous studies: varied in terms of intervention comparison groups, instruments used, and whether/how studies reported results on primary interventions for localized PC, locally advanced PC, or on both together without distinction<br><br>**Limitations:**<br>• systematically reported but not pooled main results<br>• due to the limitations and variations of the instruments, and comparison groups of the included studies, result |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | urinary & sexual function, compared to survivors on AS or survivors treated with EBRT (n=1 RCT) | | pooling was not possible for the observational studies, or for the RCTs<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched)<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>none |
| **Ávila 2018**<br><br>PMID: 29673922 | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=60 studies published between 2005 & 2017<br><br>Study design<br>• n=8 RCTs<br>• n=52 prospective longitudinal studies<br><br>Study locations<br>not reported<br><br>Seach date<br>from January 2005 to March 2017<br><br>**2+** | To assess the impact of primary treatments with curative intention in patients with localized prostate cancer, measured with Patient-Reported Outcomes (PROs), and to examine differences among modalities within treatments. | • clinically localized PCa<br>• primary treatments with curative intention<br><br>Age Median:<br>56-75 yrs<br><br>Sample size<br>16-1.806 patients<br><br>follow-up<br>• 12–24 months (n=55 studies)<br>• 5 yrs (n=3 studies)<br>• 6 yrs (n=2 studies) | • Radical Prostatectomy (RP)<br>· Robot-Assisted (RA)<br>· Laparoscopic Prostatectomy (LP)<br>· Open Radical Prostatectomy (ORP)<br><br>• external Radiotherapy (eRT)<br>· Proton Therapy (PT)<br>· Stereotactic (SB)<br>· Intensity Modulated (IM)<br>· External Beam (EB)<br>· 3-Dimensional (3D) radiotherapy)<br><br>• interstitial Brachytherapy (iBT)<br>· low-dose-rate Brachytherapy (LDR-BT)<br>· high-dose-rate Brachytherapy (HDR-BT)<br><br>• High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)<br><br>• Active Surveillance (AS)<br><br>→ **there were no comparison** | **Radical Prostatectomy (among subgroups: RA, LP, ORP) at 1st year**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· large worsening<br>· no statistically significant differences<br>· n=15 studies, $I^2$=77.3%<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· small improvement<br>· n=15 studies, $I^2$>54.0%<br><br>• **urinary function**<br>· moderate-large worsening without statistically significant<br>· n=24 studies, $I^2$=83.3%<br><br>• **urinary function**<br>· presented stability<br>· n=24 studies, $I^2$=84.4%<br><br>• **sexual function**<br>· large worsening<br>· n=25 studies, $I^2$=92.9%<br><br>• **sexual bother**<br>· moderate worsening | • no remarkable differences in PRO appeared between modalities within each treatment<br><br>• available evidence supports brachytherapy as possible alternative to radical prostatectomy for patients seeking an attempted curative treatment limiting the risk for urinary incontinence and sexual dysfunction | **Quality assessment:**<br>• low RoB: n=34 studies<br>• moderate RoB: n=16 studies<br>• high RoB: n=10 studies<br><br>**Heterogeneity:**<br>• the different treatment modalities were a source of heterogeneity<br><br>**Limitations:**<br>• final exclusion of studies is not completely comprehensible<br>• the relatively few studies with follow-up beyond 2 years limited the mid-and long-term evidence available<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no comprehensive literature search strategy (e.g. not searched at least 2 databases; trial/study registries were not searched)<br>• no data extraction in duplicate |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **groups** | · n=23 studies; $I^2$=91.6%<br><br>• **bowel function**<br>· changes negligible<br>· n=19 studies, $I^2$=77.7%<br><br>• **bowel bother**<br>· changes negligible<br>· n=19 studies, $I^2$=46.6%<br><br>*→ until here: most of the data come from ORP cohorts*<br><br>**External Radiotherapy (among subgroups: PT, SB, IM, EB, 3D) at 1st year**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· small worsening without statistically significant differences among modalities<br>· n= 14 studies, $I^2$=23.1<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· almost all analyses showed no change<br>· n=15 studies, $I^2$=76.8 %<br><br>• **urinary function**<br>· worsening is negligible in most analyses<br>· n=21studies, $I^2$=44.2%<br><br>• **urinary bother:**<br>· worsening is negligible in most analyses<br>· n= 19 studies, $I^2$= 59.6%<br><br>• **sexual function at the 1st and 2nd year**<br>· moderate worsening, except for stereotactic radiotherapy, with no change<br>· n=24 studies, $I^2$= 64,9%<br><br>• **sexual bother** | | **Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>was described in detail in the study |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | · high heterogeneity<br>· n=15 studies, $I^2$= 85.8%<br><br>• **bowel function**<br>· changes were small in most analyses<br>· n=23 studies, $I^2$=62.5%<br><br>• **bowel bother**<br>· changes were small in most analyses<br>· n=19 studies, $I^2$=46.6%<br>· moderate worsening was observed only<br>for the modalities of external beam &<br>3D radiotherapy<br><br>**Brachytherapy (among subgroups: LDR-BT, HDR-BT) at 1st year**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· small worsening<br>· just LDR<br>· n=6 studies, $I^2$=0%<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· small worsening<br>· just LDR<br>· n=7 studies, $I^2$=35.3%<br><br>• **urinary function**<br>· small worsening<br>· n=9 studies, $I^2$=61.7%<br><br>• **urinary bother**<br>· small worsening<br>· n=9 studies, $I^2$=65%<br><br>• **sexual function**<br>· small worsening<br>· n=8 studies, $I^2$= 18.5%<br><br>• **sexual bother**<br>· small worsening<br>· n=8 studies, $I^2$= 47.7% | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | • **bowel bother**<br>· small worsening also estimated for almost all bowel bother evaluations<br><br>• **bowel function**<br>· changes in bowel function were mainly negligible<br><br>Differences between low- and high-dose-rate brachytherapy were not statistically significant, except for sexual function at the 3rd year<br><br>**High-Intensity Focused Ultrasound**<br>**1 year after diagnosis**<br>• no statistically significant change<br>• n=3 studies, $I^2$=0%<br><br>**Active Surveillance**<br>**1 year after diagnosis**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· n=2 studies<br>· MD IV: -0.15 (95% CI: -0.47, 0.17), $I^2$=89%<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· n=2 studies<br>· MD IV: 0.05 (95% CI: -0.09, 0.19) $I^2$= 44%<br><br>• **sexual function**<br>· n= 4 studies<br>· MD IV: -0.18 (95%CI: -0.38, 0.03), $I^2$=64%<br>• **bowel function**<br>· n=2 studies<br>· MD IV: 0.02 (95%CI: -0.08, 0.13), $I^2$=0%<br><br>• **bowel bother**<br>· n=2 studies<br>MD IV: 0.07 (95%CI: -0.08, 0.22), $I^2$=0% | | |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| 3D | 3-Dimensional radiotherapy |
| 3D-CRT | 3-dimensional conformal radiation therapy |
| ACM | all-cause mortality |
| ADT | androgen deprivation therapy |
| AM | active monitoring |
| AS | active surveillance |
| BT | brachytherapy |
| CGP | controls from the general population |
| CLPC | clinically localized prostate cancer |
| CRYO | cryoablation |
| CSM | cancer-specific mortality |
| EB | External Beam |
| EBRT | external beam radiation therapy |
| EMP | estramustine phosphate |
| eRT | external Radiotherapy |
| ET | endocrine therapy |
| HDR-BT | high-dose-rate Brachytherapy |
| HIFU | High-Intensity Focused Ultrasound |
| HRQoL | health-related quality of life |
| iBT | interstitial Brachytherapy |
| IM | Intensity Modulated |
| LDR-BT | low-dose-rate Brachytherapy |
| LDR-PB | low dose rate - prostate brachytherapy |
| LHRH | luteinizing hormone-releasing hormone |
| LP | Laparoscopic Prostatectomy |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| OR | odds ratio |
| ORP | Open Radical Prostatectomy |
| OS | overall survival |
| PC | prostate cancer |
| PCa | prostate cancer |
| PDT | photodynamic therapy |
| PIVOT | Prostate Cancer Intervention vs Observation Trial |
| PROs | Patient-Reported Outcomes |
| PSA | prostate specific antigen |
| PT | Proton Therapy |
| RA | Robot-Assisted |
| RCT | randomised controlled trial |
| RoB | risk of bias |

| | |
|---|---|
| RP | radical prostatectomy |
| RR | risk ratio |
| RT | radiotherapy |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| SB | Stereotactic |
| SPCG4 | Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 |
| SUCRA | surface under the cumulative ranking curves |
| WW | watchful waiting |
| yrs | years |

## *50. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** **Strahlentherapie**, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, **Brachytherapie**, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie

Die übergreifende Literatursuche ergab für diese Schlüsselfrage vier systematische Übersichtsarbeiten (veröffentlicht zwischen 2018 und 2023), davon zwei Publikationen mit Metaanalysen (Awad 2018, Li 2023). Von den vier Übersichtsarbeiten enthielten zwei Publikationen (Moris 2020, Awad 2018) sowohl randomisierte kontrollierte Studien als auch prospektive und retrospektive Kohortenstudien. Die anderen beiden Übersichtsarbeiten enthielten ausschließlich prospektive und retrospektive Kohortenstudien (Li 2023, Depotte 2023). Es wurden Vergleiche zwischen externer Strahlentherapie und Brachytherapie sowie Kombinationsbehandlungen durchgeführt. In einer Übersichtsarbeit (Depotte 2023) gab es keine direkte Vergleichsgruppe, es wurden aber Ergebnisse zur Strahlentherapie und Brachytherapie dargestellt. Aus Moris 2020 wurden neben den patientenrelevanten Endpunkten (urogenitale Toxizität) auch onkologische Endpunkte (Gesamtüberleben, biochemisches rezidivfreies Überleben, PCa-spezifisches Überleben) berichtet, da hierbei eine separate Darstellung der RCT-Ergebnisse erfolgte. In den anderen drei Übersichtsarbeiten wurden nur patientenrelevante Endpunkte extrahiert (Auswirkungen des Body-Mass-Index der Patienten auf die Lebensqualität, gastrointestinale und urogenitale Toxizität, Prävalenz von Harnröhrenstrikturen und klinische Faktoren, die mit der Entwicklung von Strikturen assoziiert sind).

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **onkologische & patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Moris 2020**<br><br>PMID: 32146018 | International Multidisciplinary Systematic Review<br><br><u>n=90 studies</u> published between 2000 & 2019<br><br><u>Study design</u><br>• n=24 RCTs<br>• n=66 non-RCTs (4 prospective & 62 retrospective studies)<br><br><u>Study locations</u> not reported<br><br><u>Seach date</u> | The aim is to compare the available primary local curative treatment options for high-risk localized and locally advanced PCa at diagnosis. | • male patients with histologically proven high-risk localized PCa (defined as ISUP grade 4–5; Gleason score 8–10 or PSA >20 ng/ml or <u>></u> cT2c)<br><br>• locally advanced PCa (defined as any PSA, cT3–4 or cN+, any ISUP grade/ Gleason score)<br><br>• primary treatments<br><br>• 367.347 patients | • radical prostatectomy (RP)<br>• external beam radiotherapy (EBRT)<br>• brachytherapy (BT)<br>• multimodality treatment (defined as a combination of primary local treatments systemic treatment) | | *Only the results for brachytherapy are reported below. These results relate only to high-risk PCA.*<br><br>**RT - different intertreatment modalities**<br><br>**EBRT vs. BT (monotherapy or BT boost + EBRT; <u>+</u>ADT)**<br><br><u>*Oncological outcomes*</u><br>• improved BFFS for EBRT+ADT with BT boost (83%) compared with EBRT+ADT (73%, p=0.048) at 6.5-yrs | • for high-risk PCa, EBRT+ BT can also be offered despite more grade 3 toxicity. Interestingly, for selected patients, for example, those with higher comorbidity, a shorter duration of ADT might be an option | <u>**Quality assessment:**</u> was performed, but no summary of the risk of bias assessment is available<br><br><u>**Heterogeneity:**</u><br>• the overall clinical & methodological differences between the studies contributed to the heterogeneity of the data<br>• variation was apparent in baseline patient characteristics, type, duration, and correct administration of ADT, as well as the variety in RT doses. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | between January 2000 & May 2019<br><br>**2++** | | | | follow-up (1 RCT: ASCENDE-RT)<br>*LoE previous PCa LL Version 7 for the ASCENDE-RT RCT was 1-*<br><br><u>*Functional outcomes*</u><br>• higher GU toxicity after EBRT + BT boost (2 RCTs & 1 non-RCT)<br>• 5-yrs grade 3 GU toxicity was worse when treated with EBRT+LDR-BT boost + ADT compared with dose-escalated EBRT+ADT (5 yrs: 18.3% vs. 5.2%) (1 RCT: ASCENDE-RT)<br>• more grade 3 strictures (as GU toxicity surrogate) in the combination group (5 yrs: 11.8% vs 0.3%) (1 non-RCT: EBRT + BT-Boost)<br><br>**EBRT- trials of dose, fractionation, and field size**<br><br><u>*Oncological outcomes*</u><br>effect of pelvic irradiation in addition to EBRT & BT: whole-pelvis RT associated with significant improvement in BFFS in the EBRT + BT group, but without impact on OS or PCSS (1 RCT) | | **<u>Limitations:</u>**<br>• owing to the anticipated heterogeneity across studies, only a narrative synthesis was planned<br><br>**<u>AMSTAR-2:</u>**<br>• no comprehensive literature search strategy (e.g. keywords & search strategy were not provided; reference lists / bibliographies of included studies were not searched)<br><br>**<u>Conflicts of interest:</u>**<br>was described in detail in the study<br><br>**<u>Funding/Support and role of the sponsor:</u>**<br>none |
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | |
| **Depotte 2023** | Systematic review | To evaluate the impact of | • PCa patients with a body mass | • radical prostatectomy<br>• radiotherapy | **<u>Impact of patient BMI on QOL</u>** | • overweight and obesity negatively | **<u>Quality assessment:</u>** |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PMID: 36721272 | n=20 studies published between 2000 & 2019<br><br>Study design<br>• n=10 retrospective<br>• n=10 prospective longitudinal observational studies<br><br>Study locations: America, England, Poland, Italy, Denmark, Belgium, Taiwan<br><br>Seach date<br>Search in the databases without time filter<br><br>**2+** | overweight and obesity on the quality of life (QOL) of patients with prostate cancer receiving an anticancer treatment. | index (BMI) of over 25 kg/m²<br>• 12.529 patients, including 5.549 overweight or obese patients<br><br>Sample size<br>32-1.884 patients<br><br>Median age:<br>from 59 to 69 yrs<br><br>Follow-up<br>between 2 & 56 months | • brachytherapy<br><br>→ **there were no comparison groups** | | **Radiotherapy** (n=6 studies)<br>• obesity & overweight had a negative impact on QOL, n=2 observing an effect on sexual function, n=3 studies on urinary function, and n=3 studies on vitality<br>• these adverse events appeared to occur after a long interval after radiation therapy (12 to 60 months) in n=4 studies of them<br>**Brachytherapy** (n=4 studies)<br>• negative relationship between obesity and QOL on bowel, urinary, and sexual function (n=2) | impacted QOL in patients receiving radiotherapy for PCa, particularly urinary, sexual, and bowel function, 12 months and more after treatment. Results were more discordant in patients receiving brachytherapy<br><br>• based on the published data, the level of evidence for an association between QOL and overweight or obesity in patients treated for PCa is not high | was performed, but no summary of the risk of bias assessment is available<br><br>**Heterogeneity:**<br>• heterogeneity of the patients' characteristics, the timing of assessment (3 to 60 months) and of the QOL scores used and the variable definitions of overweight and obesity<br><br>**Limitations:**<br>• none of the studies focused on new systemic therapeutic strategies for PCa, (i.e. second generation hormone therapy, metabolic radiotherapy)<br>• due to the heterogeneity it was not possible to perform a quantitative analysis<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study selection in duplicate<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>none |
| **Li 2023** | Systematic review with meta-analysis | We assessed the risks of gastrointestinal | • Patients with localized PCa | • Low-dose-rate brachytherapy + external beam | • Low-dose-rate brachytherapy | **LDR-BT + EBRT vs. LDR-BT** | The findings implied that BT with and without EBRT can | **Quality assessment:**<br>• n=15 high-quality |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PMID: 37066936 | n=15 studies published between 2008 & 2020<br><br>Study design<br>• n=4 prospective cohort studies<br>• n=11 retrospective cohort studies<br><br>Study locations<br>Japan, Austria, USA<br><br>Seach date<br>until December 2022<br><br>**2++** | and genitourinary toxicities from brachytherapy, external beam radiotherapy, and combined-treatment use in men with prostate cancer. | (low, intermediate & high risk)<br><br>• no lymph node involvement<br><br>• no distant metastases<br><br>• 12.773 patients<br><br>Sample size:<br>27-1.792 patients<br><br>Follow-up:<br>between 3 months & 10.2 yrs | radiotherapy (LDR-BT + EBRT)<br><br>• Low-dose-rate brachytherapy (LDR-BT)<br><br>• High-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) | (LDR-BT)<br><br>• external beam radiotherapy (EBRT) | • acute GI toxicity (n=6 studies with patients 5.824)<br>RR 2.13 (95% CI: 1.22–3.69; p=0.007), I²=3%<br>• late GI toxicity (n=11 studies with 9.372 patients)<br>RR 3.96 (95% CI: 1.23–12.70; p=0.02), I²=94%<br><br>• acute GU toxicity (n=6 studies with 5.828 patients)<br>RR 0.65 (95% CI: 0.23–1.83; p=0.41), I²=98%<br><br>• late GU toxicity (n=6 studies with 4.136 patients)<br>RR 1.18 (95% CI: 0.85–1.62; p=0.32), I²=49%<br><br>**LDR-BT vs. EBRT**<br>• acute GI toxicity (n=2 studies with 530 patients)<br>RR 0.75 (95% CI: 0.21–2.74; p=0.66), I²=0%<br><br>• late GI toxicity (n=3 studies with 1.638 patients)<br>RR 0.50 (95% CI: 0.10–2.48; p= 0.39), I²=93%<br><br>• acute GU toxicity (n=2 studies with 530 patients)<br>RR 2.32 (95% CI: 1.29–4.15; p=0.005), I²=0%<br><br>• late GU toxicity (n=3 studies with 1.638 patients)<br>RR 2.38 (95% CI: 1.27–4.44; p=0.007), I²=86% | result in both acute and late GI toxic and GU toxic complications in men with localized prostate cancer, with LDR-BT leading to a poorer urinary function than EBRT. | **Heterogeneity:**<br>• there was some heterogeneity with outcomes, but it was accounted for using sensitivity analyses for the LDR-BT + EBRT vs. LDR-BT analyses<br><br>• the number of studies for the LDR-BT vs. EBRT and HDR-BT vs. LDR-BT analyses was insufficient for a heterogeneity analysis<br><br>**Limitations:**<br>• two toxicity scales were used (CTCAE & RTOG), which may have confused the interpretation of our results<br>• there was no uniform definition of time points for acute & late toxicities among the studies<br>• toxicity data for individual therapies were not available in the combination treatment group, so the toxicity of individual therapies could not be determined, and overlapping effect may not be resolved<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no comprehensive literature search strategy (e.g. reference lists / bibliographies of included studies were not searched; |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | trial/study registries were not searched)<br>• no study selection in duplicate<br>• no investigation of publication bias<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>This research was supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (2022J011393). |
| **Awad 2018**<br><br>PMID: 29296018 | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=46 studies published between 2000 & 2016<br><br>Study design<br>n=3 RCTs<br>n=18 retrospective<br>n=25 prospective<br><br>Study locations:<br>US/Canada, Europe,<br>Asia, Australia<br><br>Search date<br>in April 2016<br><br>**2++** | To systematically evaluate the prevalence of urethral stricture and stenosis following prostate cancer radiation therapy (RT) and determine clinical factors associated with stricture development. | • men with PCa<br><br>• primary treatment<br><br>• 16.129 patients<br><br>median age:<br>68 yrs (IQR: 65–70)<br><br>median follow-up:<br>4 yrs<br><br>median percent on ADT 54%<br>• EBRT 59%<br>• BT 32%<br>• EBRT & BT 73% | • brachytherapy (BT) n=5.849 (36,3%)<br><br>• external beam radiation therapy (EBRT) n=5.681 (35.2%)<br><br>• brachytherapy (BT) and external beam radiation therapy (EBRT) n=4.599 (28.5%) | | **prevalence of urethral stricture**<br>• n=630/16.129<br>• post EBRT n=114/5.681<br>• post BT n=196/5.849<br>• post EBRT & BT n=338/4.599<br><br>• at median 4 yrs period prevalence: 2.2% (95% CI: 1.9; 2.6%)<br><br>• post EBRT: 1.5% (95% CI: 0.9; 2%)<br>• post BT: 1.9% (95% CI: 1.3; 2.4%)<br>• post EBRT & BT: 4.9% (95% CI: 3.8; 6%)<br><br>**median time to stricture**<br>• overall 2.2 yrs (IQR 1.8; 2.5, range 1.4–9); n = 20 studies<br><br>• EBRT 3.6 (IQR 2; 3.6)<br>• BT 2.2 (IQR 1.8; 2.4)<br>• EBRT & BT 2.4 (IQR 1.8; 2.8) | • with a short-term follow-up, urethral strictures occur in 2.2% of men with PCa receiving radiotherapy<br><br>• receiving both EBRT and BT increased the risk of stricture formation<br><br>• longer follow-up is needed to determine the long-term natural history of stricture formation after RT | **Quality assessment:**<br>• median quality rating was in the middle range<br><br>**Heterogeneity:**<br>84% between studies<br><br>**Limitations:**<br>• authors noted for the prevalence of urethral stricture that it is a very late toxicity, so studies are liable to a high rate of loss to follow-up<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no data extraction in duplicate<br>• potential impact of risk of bias in individual studies on the results & accounting for account for risk of bias in individual studies when interpreting/ discussing the results were missed |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **meta-regression**<br>• receiving both EBRT & BT vs. EBRT alone increased the estimated difference in proportion of stricture diagnoses by 3% (95% CI 1; 6%), p=0.018<br>• increase in median follow-up time significantly increase the risk of developing urethral strictures (p=0.04)<br><br>**location of urethral strictures** (11 studies)<br>• majority at the bulbar or bulbomembranous urethra (bladder neck; prostatic; membranous; bulbar; penile; meatal; unknown) | | **Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>not reported |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| ADT | androgen deprivation therapy |
| BFFS | biochemical failure-free survival |
| BMI | body mass index |
| BT | brachytherapy |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| EBRT | external beam radiotherapy |
| GI | gastrointestinal |
| GU | genitourinary |
| HDR-BT | High-dose-rate brachytherapy |
| IQR | interquartile range |
| ISUP | International Society of Urologic Pathologists |
| LDR-BT | Low-dose-rate brachytherapy |
| OS | overall survival |
| PCa | prostate cancer |
| PCSS | PCa-specific survival |
| PSA | prostate-specific antigen |
| QOL | quality of life |
| RCT | randomised controlled trial |

| | |
|---|---|
| RoB | risk of bias |
| RR | risk ratio |
| RT | radiation therapy / radiotherapy |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group grading |
| yrs | years |

### *51. SR: Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des intermediären Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung +/- ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung +/- ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?*

### *52. SR: Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung kombiniert mit einer ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?*

P1: Patienten mit lokal begrenztem PCa des intermediären Risikoprofils
P2: Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils
I1: moderate Hypofraktionierung +/- ADT
I2: moderate Hypofraktionierung + ADT
C1: Standardfraktionierung +/- ADT
C2: Standardfraktionierung + ADT
O: onkologische Ergebnis sowie Akut- und Spätfolgen

**Zusammenfassung**

*Evidenzgrundlage (ergänzend 2024)*

Die Auswahl systematischer Übersichtsarbeiten ergab aus der systematischen Recherche in 2024 (SF1-SF2) vier Publikationen, ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2019 zur Wirksamkeit (geringes bis hohes Vertrauen in die Evidenz) und Sicherheit (sehr geringes bis moderates Vertrauen in die Evidenz) der moderaten Hypofraktionierung gegenüber der Standardfraktionierung bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (intermediäres sowie hohes Risikoprofil) und zwei Arbeiten aus dem Jahr 2023, die Sicherheitsparameter betrachteten (geringes bis hohes Fehlerrisiko). Insgesamt wird für die in die Übersichtsarbeiten eingeschlossenen RCT in einigen Domänen der Bewertung ein unklares oder hohes Fehlerrisiko berichtet (z. B. fehlende Verblindung, Selektionsbias), wobei die Autoren Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen berichten. Das Vertrauen in die Evidenz wurde u. a. auf Grund von Limitationen der Einzelstudien, der Präzision oder Inkonsistenz herabgestuft. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Zusätzlich berichtet wird eine Arbeit zur ergänzenden Androgendeprivationstherapie (vgl. auch Tabelle 12). Zusatzinformationen finden sich am Ende des Dokuments.

*Evidenzbeschreibung*

Der Cochrane Review aus dem Jahr 2019 fand zwischen den beiden Gruppen (moderate Hypofraktionierung vs. Standardfraktionierung) ein ähnliches Gesamtüberleben (hohe Evidenzsicherheit) sowie krankheitsspezifisches Überleben (geringe Evidenzsicherheit) und Metastasen-freies Überleben (geringe Evidenzsicherheit) und ähnlich häufig auftretende unerwünschte gastrointestinale (sehr geringer Evidenzsicherheit) sowie urogenitale (moderate Evidenzsicherheit) Langzeitereignisse (1). Es wird ein Hinweis auf einen möglichen Vorteil im progressionsfreien Überleben in der Gruppe der Hypofraktionierung gegenüber der Standardfraktionierung berichtet (HR 0,88 (0,68; 1,13); n = 5 Studien (n = 2.889 Betroffene); p = 0,32; moderate Evidenzsicherheit); bei erhöhter Anzahl akuter unerwünschter gastrointestinaler Ereignisse (RR 1,45 (1,19; 1,75); n = 4 Studien (n = 4.174 Betroffene); p = 0; moderate Evidenzqualität) (1). Die ergänzenden Arbeiten aus dem Jahr 2023 (2, 3) bestätigen die Ergebnisse zur Sicherheit (unerwünschte gastrointestinale und urogenitale Ereignisse), wobei auch hier die Anzahl akuter unerwünschter gastrointestinaler Ereignisse als erhöht berichtet wird (Grad ≥ 2: RD 6,3 % (95 % KI 2,0; 10,6); n = 10 Studien (2)). Zusätzlich angegeben wird eine 60-Monats-Inzidenz unerwünschter urogenitaler Ereignisse zwischen 2% und 22% (n = 3 Studien); bei einer 60-Monats-Inzidenz der Harninkontinenz von etwa 15% (n = 1 Studie) für Betroffene mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die mit einer angepassten Dosis der Strahlentherapie (IMRT) behandelt wurden (Vergleich Hypofraktionierung vs. Standardfraktionierung) (3). Zur Lebensqualität werden geringe bis keine Unterschiede angegeben (1).

*Tabelle 11 Ergebnisse zur hypofraktionierten vs. konventionellen Strahlentherapie (jeweils +/- Androgendeprivation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (nach (1-3))*

| **Betrachteter Endpunkt** | **Effektschätzer hypofraktionierte perkutane Strahlentherapie vs. konventionelle Strahlentherapie (RR (95% KI) bzw. HR (95% KI); Anzahl Studien (Anzahl Betroffene); p-Wert)** | **Vertrauen in die Evidenz (GRADE)** |
|---|---|---|
| **Gesamtüberleben** | HR 0,94 (0,83; 1,07); n = 10 (n = 8.243); p = 0,36<br>zu Jahr 6<br>intermediäres Risiko<br>n = -17 weniger / 1.000 (-54; 17) vs. n = 869 / 1.000<br>hohes Risiko | hoch |

| Betrachteter Endpunkt | Effektschätzer<br>hypofraktionierte perkutane Strahlentherapie vs. konventionelle Strahlentherapie<br>(RR (95% KI) bzw. HR (95% KI); Anzahl Studien (Anzahl Betroffene); p-Wert) | Vertrauen in die Evidenz (GRADE) |
|---|---|---|
| | n = -18 weniger / 1.000 (-57; 19) vs. n = 851 / 1.000 | |
| **krankheitsspezifisches Überleben** | HR 1,00 (0,72; 1,39); n = 8 (n = 7.946); p = 0,99<br>zu Jahr 6<br>intermediäres Risiko<br>n = 0 mehr / 1.000 (-44; 18) vs. n = 976 / 1.000<br>hohes Risiko<br>n = 0 mehr / 1.000 (-57; 27) vs. n = 962 / 1.000 | gering |
| **progressionsfreies Überleben** | HR 0,88 (0,68; 1,13); n = 5 (n = 2.889); p = 0,32<br>zu Jahr 6<br>intermediäres Risiko<br>n = -42 weniger / 1.000 (-134; 37) vs. n = 804 / 1.000<br>hohes Risiko n. b. | moderat |
| **Metastasen-freies Überleben** | HR 1,07 (0,65; 1,76); n = 5 (n = 4.985); p = 0,78<br>zu Jahr 6<br>Gesamtpopulation<br>n = +5 mehr / 1.000 (-58; 19) vs. n = 981 / 1.000 | gering |
| **Unerwünschte Ereignisse (akut)** | zu Woche 12 bis 18<br>Gastrointestinaltrakt<br>RR 1,45 (1,19; 1,75); n = 4 (n = 4.174); p = 0<br>Grad ≥ 2: RD 6,3 % (95 % KI 2,0; 10,6); n = 10<br>intermediäres Risiko<br>n = +47 mehr / 1.000 (2; 87) vs. n = 306 / 1.000<br>hohes Risiko n. b. | moderat |
| | Urogenitaltrakt<br>RR 1,03 (0,95; 1,11); n = 4 (n = 4.174); p = 0,48<br>Grad ≥ 2: RD 1,3 % (95 % KI -10.9; 38.4 %); n = 10<br>Gesamtpopulation<br>n = +11 mehr / 1.000 (-18; 40) vs. n = 360 / 1.000 | moderat |
| **Unerwünschte Ereignisse (langzeitig)** | Gastrointestinaltrakt<br>zu Monat 60 (median)<br>RR 1,10 (0,68; 1,78); n = 4 (n = 3.843); p = 0,69<br>Grad ≥ 2: RD 0,23 % (95 % KI -3,6; 4,1); p = 0,9<br>Gesamtpopulation<br>n = +11 / 1.000 (-35; 85) vs. n = 109 / 1.000 | sehr gering |
| | Urogenitaltrakt<br>Zu Monat 60 (median)<br>RR 1,05 (0,93; 1,18); n = 4 (n = 3.843); p = 0,41<br>Grad ≥ 2: RD 1,84 % (95 % KI −0,6 %; 4,3 %); p = 0,15<br>Gesamtpopulation | moderat |

| Betrachteter Endpunkt | Effektschätzer<br>hypofraktionierte perkutane Strahlentherapie vs. konventionelle Strahlentherapie<br>(RR (95% KI) bzw. HR (95% KI); Anzahl Studien (Anzahl Betroffene); p-Wert) | Vertrauen in die Evidenz (GRADE) |
|---|---|---|
| | n = +13 mehr / 1.000 (-18; 47) vs. n = 262 / 1.000 zu Monat 60<br>Gesamtpopulation<br>n = 475 / 3.154 (15%) vs. n = 378 / 2.050 (18%)<br>OR 1,07 (0,91; 1,26); n = 3; p = 0,41 | |
| **Lebensqualität** | berichtet in n = 6 Studien gesamt<br>▪ allgemein (EuroQoL 5-dimension (EQ5D))<br>n = 1: kein signifikanter Unterschied<br>▪ Darmfunktion (EPIC, SF-12)<br>n = 2: kein signifikanter Unterschied<br>▪ Darmfunktion (selbstberichtet)<br>n = 1: kein signifikanter Unterschied<br>n = 1 (n = 1.258): RR 1,14 (0,84; 1,56); p = 0,4<br>▪ gastrointestinale Symptome (selbstberichtet)<br>n = 1: MD 2,03% (90% KI -6,18; 10,23)<br>▪ sexuelle Funktion (EPIC)<br>n = 2: kein signifikanter Unterschied<br>▪ sexuelle Funktion (selbstberichtet)<br>n = 1: kein signifikanter Unterschied<br>n = 1 (n = 120): RR 0,88 (0,55; 1,40); p = 0,58<br>n = 1 (n = 1.084): RR 1,00 (0,88; 1,12); p = 0,94<br>n = 1: MD -10,48% (90% KI -24,88; -3,91)<br>▪ Blasenfunktion (EPIC)<br>n = 1: kein signifikanter Unterschied<br>▪ Blasenfunktion (selbstberichtet)<br>n = 2: kein signifikanter Unterschied<br>n = 1: MD 0,49% (90% KI -7,20; 8,19)<br>n = 1: 9,6% (60Gy) and 7,9% (57 Gy) vs. 6,5%; p = 0,74 and p = 0,83 | gering<br><br>moderat |
| **EPIC = Expanded Prostate Cancer Index Composite five dimensions questionnaire; GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations; EQ5D: European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berichtet; MD = mittlere Differenz; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; SF-12 = 12-item Short Form<br>Systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2019 (Suche bis März 2019; LoE 1++; AMSTAR-2 Bewertung hoch); n = 10 Studien zu 8.278 Betroffenen im Alter von 64 Jahren und älter (mediane Nachbeobachtung 12 bis 120 Monate), n = 5 Studien mit ergänzender Androgendeprivationstherapie<br>ergänzende, separate Informationen zur Toxizität aus zwei weiteren systematischen Übersichtsarbeiten aus dem Jahr 2023 (n = 10 Studien sowie n = 3 Studien; LoE 1-; AMSTAR-2 Bewertung gering bis sehr gering)** | | |

*Tabelle 12 Wirksamkeit einer ergänzenden/verlängerten Androgendeprivation (ADT) (vs. keine ADT, vs. kürzere neo-adjuvante oder adjuvante ADT) (nach (4))*

| | **Gesamtüberleben**<br><br>**Anzahl/Gesamtanzahl**<br>**HR (95% KI); p-Wert** | **Metastasen-freies Überleben**<br>**Anzahl/Gesamtanzahl**<br>**HR (95% KI); p-Wert** | **Progression**<br><br>**Anzahl/Gesamtanzahl**<br>**HR (95% KI); p-Wert** | **Entfernte Metastasierung**<br>**Anzahl/Gesamtanzahl**<br>**HR (95% KI); p-Wert** |
|---|---|---|---|---|
| **Strahlentherapie + ADT vs. Strahlentherapie** | 1.316 / 2.557 vs.<br>1.489 / 2.579<br>0,86 (0,80; 0,92)<br>p < 0,0001 | 1.399 / 2.555 vs.<br>1.601/ 2.576<br>0,83 (0,77; 0,89)<br>p < 0,0001 | 819 / 2.331 vs.<br>1.160 / 2.343<br>0,61 (0,56; 0,67)<br>p < 0,0001 | 356 / 2.555 vs.<br>567 / 2.576<br>0,59 (0,52; 0,68)<br>p < 0,0001 |
| **erweiterte ADT (neo-adjuvant) 6-9 Monate vs. Kurzzeit-ADT 3-4 Monate** | 361 / 1.103 vs.<br>379 / 1.109<br>0,95 (0,82; 1,10)<br>p = 0,44 | 400 / 1.103 vs.<br>415 / 1.109<br>0,95 (0,83; 1,09)<br>p = 0,50 | 382 / 1.101 vs.<br>411 / 1.109<br>0,91 (0,79; 1,05)<br>p = 0,25 | 118 / 1.103 vs.<br>142 / 1.107<br>0,82 (0,64; 1,04)<br>p = 0,15 |
| **Langzeit ADT (adjuvant) 18-38 Monate vs. Kurzzeit-ADT 4-6 Monate** | 839 / 1.900 vs.<br>903 / 1.874<br>0,85 (0,78; 0,94)<br>p = 0,0016 | 1.224 / 1.900 vs.<br>1.294 / 1.874<br>0,84 (0,78; 0,91)<br>p < 0,0001 | 601 / 1.899 vs.<br>881 / 1.869<br>0,56 (0,51; 0,62)<br>p < 0,0001 | 298 / 1.900 vs.<br>450 / 1.874<br>0,62 (0,54; 0,72)<br>p < 0,0001 |
| **<u>NNT zu Jahr 10: Metastasen-freies Überleben:</u><br>ADT: intermediäres Risiko 18,0 (95% KI 12,7; 30,7) / hohes Risiko 8,4 (95% KI 6,0; 13,8)<br>Langzeit-ADT (adjuvant): intermediäres Risiko 16,1 (95% KI 9,2; 63,7) / hohes Risiko 1,4 (95% KI 7,6; 16,4)** | | | | |
| **Systematische Übersichtsarbeit und Individualdaten-Metaanalyse (LoE 1-; AMSTAR-2 Bewertung sehr gering; n = 12 Studien; n = 10.853 Betroffene mit lokal begrenztem Prostatakarzinom: geringes Risiko 10,1% (n = 1.090), intermediäres Risiko 43,3% (n = 4.653), hohes Risiko 46,6% (5.012); medianes Alter 70 Jahre; mediane Nachbeobachtung 11,4 Jahre)** | | | | |
| **ADT = Androgendeprivationstherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NNT = number needed to treat** | | | | |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Systematische Reviews** | | | | | | | | |
| **Wirksamkeit und Sicherheit** | | | | | | | | |
| Hickey et al. Cochrane 2019<br>PMID: 31476800<br>(1) | systematic review and meta-analyis<br>LoE 1++<br>RCT (n = 10), men (n = 8,278)<br>(search up to March 2019)<br>note: EBRT (intensity-modulated radiation therapy (IMRT) (high-precision, high conformal RT) or conformal radiation therapy (3DCRT) with computerized tomography or other novel RT techniques (same technique used in each arm<br>image-guided radiation therapy (IGRT) | to assess the effects of hypofractionated external beam radiation therapy compared to conventionally fractionated external beam radiation therapy for men with clinically localized prostate cancer | men with histologically confirmed, clinically localized prostate adenocarcinoma<br>age ≥ 64 years<br>median follow-up 12 to 120 months<br>n = 5 studies with ADT | hypofractionated radiation therapy (external beam radiation therapy) to the prostate (hypofractionated EBRT)<br>(greater than 2 Gy per fraction) | conventionally fractionated radiation therapy to the prostate (EBRT)<br>(standard 1.8 Gy to 2 Gy per fraction) | <u>primary</u><br><u>prostate cancer-specific survival</u><br>HR 1.00 (95% CI 0.72; 1.39); n = 8 studies (n = 7,946 men); p = 0.99; low-certainty evidence<br>(limitations and imprecision)<br>**intermediate-risk** (alive at 6 years):<br>conventional n = 976 per 1,000<br>hypofractionation 0 more per 1,000 (44 fewer to 18 more)<br>**high risk**<br>conventional n = 962 per 1,000<br>hypofractionation 0 more per 1,000 (57 fewer to 27 more)<br><u>late GI toxicity (≥grade II)</u><br>at 60 months<br>RR 1.10 (95% CI 0.68; 1.78); n = 4 studies (n = 3,843 men);p = 0.69; very low-certainty evidence<br>(heterogeneity, inconsistency, lack of blinding, imprecision)<br>conventional n = 109 per 1,000 | findings suggest that moderate hypofractionation (up to a fraction size of 3.4 Gy) results in similar oncologic outcomes in terms of disease-specific, metastasis-free and overall survival<br>there appears to be little to no increase in both acute and late toxicity | AMSTAR-2 high<br><u>quality assessment</u><br>Cochrane Risk of Bias<br>GRADE<br>some risk of bias domains were rated as unclear or high risk (selection bias, blinding)<br>subgroup and sensitivity analyses were performed<br>certainty of evidence from high (overall survival) to very low (late GI toxicity)<br>downgrading for limitations (blinding, performance ias, detection bias), imprecision, inconsistency<br>note: authors discussed agreements and disagreements with other reviews (n = 5) → reviews with |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | hypofraction 11 more per 1,000 (35 fewer to 85 more)<br><br><u>late GI toxicity</u><br>at 60 months<br>RR 1.05 (95% CI 0.93; 1.18); n = 4 studies (n = 3,843 men); p = 0.41; moderate-certainty evidence<br>(limitations)<br>conventional n = 262 per 1,000<br>hypofractionation 13 more per 1,000 (18 fewer to 47 more)<br><br><u>secondary</u><br><u>overall survival</u><br>HR 0.94 (95% CI 0.83; 1.07); n = 10 studies (n = 8,243 men); p = 0.36; high certainty evidence<br><br>**intermediate-risk** (alive at 6 years):<br>conventional n = 869 per 1,000<br>hypofractionation 17 fewer per 1,000 (54 fewer to 17 more)<br><br>**high risk:**<br>conventional n = 851 per 1,000<br>hypofractionation 18 fewer per 1,000 (57 fewer to 19 more) | | less methodologic rigor, no assessment of certainty of evidence, limited search strategies, non-randomized data (n = 1), no absolute effects; new studies or updated results (wich were included in the Cochrane review) |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | <u>metastasis-free survival</u><br>HR 1.07 (95% CI 0.65; 1.76); n = 5 studies (n = 4,985 men); p = 0.78; low-certainty evidence<br>(imprecision, detection bias)<br>at 6 years<br>conventional n = 981 men per 1,000<br>hypofractionation 5 more per 1,000 (58 fewer to 19 more)<br><br><u>biochemical recurrence-free survival</u><br>HR 0.88 (95% CI 0.68; 1.13); n = 5 studies (n = 2,889 men); p = 0.32; moderate-certainty evidence<br>(limitations, imprecision, heterogeneity)<br><br>**intermediate-risk** (at 6 years)<br>conventional n = 804 per 1,000<br>hypofractionation 42 fewer per 1,000 (134 fewer to 37 more)<br><br><u>acute GI toxicity (grade ≥ 2)</u><br>at 12 to 18 weeks<br>RR 1.45 (95% CI 1.19; 1.75); n = 4 studies (n = 4,174 men); p = 0; moderate certainty of evidence<br>(lack of blinding, imprecision) | | |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **intermediat-risk**<br>conventional n = 306 per 1,000<br>hypofractionation 47 more per 1,000 (2 more to 87 more)<br><br><u>acute GU toxicity</u><br>at 12 to 18 weeks<br>RR 1.03 (95% CI 0.95; 1.11); n = 4 studies (n = 4,174 men); p = 0.48; moderate-certainty evidence<br>(Risk of Bias)<br>conventional n = 360 per 1,000<br>hypofractionation 11 more per 1,000 (18 fewer to 40 more)<br><br><u>health related quality of life</u><br>reported within n = 6 studies<br>• overall (EQ5D)<br>n = 1 study (no difference)<br>• bowel quality of life (EPIC, SF-12)<br>n = 2: (no difference)<br>• bowel quality of life (self-report)<br>n = 1 (no difference)<br>n = 1 (n = 1,258): RR 1.14 (0.84; 1.56); p = 0.4; low certainty of evidence; (imprecision, attrition bias)<br>• GI Symptoms (self-report) | | |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | n = 1: MD 2.03% (90% CI -6.18; 10.23)<br>• sexual quality of life (EPIC)<br>n = 2 (no difference)<br>• sexual quality of life (self-report)<br>n = 1 (no difference)<br>n = 1 (n = 120): RR 0,88 (0,55; 1,40); p = 0,58<br>n = 1 (n = 1.084): RR 1,00 (0,88; 1,12); p = 0,94; moderate certainty of evidence (attrition bias)<br>n = 1: MD -10,48% (90% KI -24,88; -3,91)<br>• bladder quality of life (EPIC)<br>n = 1 (no difference)<br>• bladder quality of life (self-report)<br>n = 2 (no difference)<br>n = 1: MD 0,49% (90% KI -7,20; 8,19)<br>n = 1: 9.6% (60Gy) and 7.9% (57 Gy) vs. 6.5%; p = 0.74 and p = 0.83 | | |
| **Sicherheit** | | | | | | | | |
| Sinzabakira et al. Clin Transl Radiat Oncol. 2023 | systematic review and meta-analysis<br>prospective studies (n = 17; n = 7,796 men), (n = 7 single | a systematic review on moderate hypo fractionated radiotherapy to establish acute toxicity levels and their required | patients with pathologically proven adenocarcinoma of the prostate, low-, intermediate and high-risk | external beam radiotherapy (EBRT), moderate hypo fractionated | not considered mandatory | <u>acute gastro-intestinal (GI) toxicity (grade ≥ 2)</u><br>grade ≥ 2 gastro-intestinal (GI) toxicity was increased by (RD) 6.3 % (95 % CI 2.0; 10.6) for hypo fractionated vs standard fractionated, n = 10 RCT (each n = 1 RCT): | a significant increase of acute GI toxicity risk was observed for hypofractionation compared to standard | AMSTAR-2 critically low<br>(e. g. list of excluded studies with justification was not presented; risk of bias and |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PMID: 36992969<br>(2) | arm, n = 10 parallel arm studies)<br>n = 10 phase II and n = 7 phase III RCT<br>LoE 1-<br>(for studies with control)<br>(search from 2010 until June 2022) | clinical management; late toxicity was reported as a secondary outcome | localized disease<br>aged between 44 and 85 years (median age 70 years)<br>ADT use: 42-100% | schedules with curative intent<br>(fraction size 2.4–3.4 Gy and ultra as ≥ 5 Gy) | | ▪ n = 169/403 vs. n 122/391;<br>86.56Gy vs. 93.6 Gy<br>▪ n = 277/720 or n = 270/713 vs. n = 176/715;<br>78.00 Gy or 74.1 Gy vs. 88.80 Gy<br>▪ n = 29/83 vs. n = 18/85<br>81.22 Gy vs. 96.00 Gy<br>▪ n = 95/608 vs. n = 59/598<br>78.00 Gy vs. 93.60 Gy<br>▪ n = 55/115 vs. n = 40/106<br>82.84 Gy vs. 91.20 Gy<br>▪ n = 21/112 vs. n = 18/105<br>89.70 Gy vs. 93.60 Gy<br>▪ n = 8/59 vs. n = 7/53<br>82.84 Gy vs. 91.20 Gy<br>▪ n = 54/545 vs. n = 52/534<br>87.50 Gy vs. 78.08 Gy<br>▪ n = 6/31 vs. n = 14/86<br>87.50 Gy vs. 93.60 Gy<br>▪ n = 27/75 vs. n = 29/82<br>87.5 Gy vs. 88.50 Gy; 92.40 Gy<br>single arm (hypo fractionated):<br>▪ n = 37/158<br>▪ n = 15/97<br>▪ n = 4/59<br>▪ n = 21/60 | fractionation, with an estimated risk difference of +6 %, needing adequate monitoring and management<br>pooled late GI and GU toxicity showed similar levels with standard and hypo-fractionation | publication bis were not addressed when interpreting and discussion results)<br>in accordance to PRISMA guidelines<br>quality assessment<br>Cochrane Risk of Bias 2<br>Newcastle-Ottawa<br>overall low risk of bias for meta-analysed studies<br>(Table 6, Appendix A)<br>none of the studies had low risk of bias since all studies scored at least “some concern” in the risk domain regarding bias in measurement of the outcome (e. g. blinding) |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | ▪ n = 17/105<br>▪ n = 22/66<br>▪ n = 8/90<br>acute genitourinary (GU) toxicity (grade ≥ 2)<br>(Biological Effective Dose in Gy following acute gastrointestinal toxicity)<br>acute grade ≥ 2 genitourinary (GU) was not significantly increased: RD 1.3 % (95 % CI -10.9; 38.4 %), n = 10 RCT (each n = 1 RCT):<br>▪ n = 244/403 vs. n = 226/391<br>▪ n = 365/720 or n = 327/713 vs. n = 327/713<br>▪ n = 39/83 vs. n = 34/85<br>▪ n = 161/608 vs. n = 159/598<br>▪ n = 31/115 vs. n = 30/106<br>▪ n = 21/112 vs. n = 18/105<br>▪ n = 26/59 vs. n = 23/53<br>▪ n = 129/545 vs. n = 132/534<br>▪ n = 15/31 vs. n = 44/86<br>▪ n = 33/75 vs. n = 40/82<br>single arm (hypo fractionated):<br>▪ n = 22/158<br>▪ n = 23/97<br>▪ n = 2/59<br>▪ n = 20/30<br>▪ n = 19/105 | | |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | ▪ n = 22/66<br>▪ n = 9/90<br>late toxicity was not significantly increased:<br>late gastro-intestinal (GI) toxicity (grade ≥ 2)<br>RD 0.23 % (95 % CI -3.6; 4.1), p = 0.9, n = 7 RCT (each n = 1 RCT):<br>▪ n = 87/395 vs. n = 66/387<br>▪ n = 28/959 or 17/962 vs. 35/922<br>▪ n = 12/83 vs. n = 10/85<br>▪ n = 45/608 vs. n = 66/598<br>▪ n = 99/545 vs. n = 61/534<br>▪ n = 1/31 vs. n = 3/86<br>▪ n = 10/75 vs. n = 20/82<br>▪ for n = 3 studies n. r.<br>single arm (hypo fractionated):<br>▪ n = 8/97<br>▪ n = 7/105<br>▪ n = 16/66<br>▪ n = 8/90<br>▪ for n = 3 studies not reported<br>late genitourinary (GU) toxicity (grade ≥ 2)<br>RD 1.84 % (95 % CI −0.6 %; 4.3 %), p = 0.15, n = 7 RCT (each n = 1 RCT):<br>▪ n = 163/395 vs. n = 151/387 | | |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | ▪ n = 16/959 or n = 1/962 vs. n = 12/922<br>▪ n = 7/83 vs. n = 5/85<br>▪ n = 123/608 vs. n = 116/598<br>▪ n = 142/545 vs. n = 109/534<br>▪ n = 5/31 vs. n = 15/86<br>▪ n = 5/75 vs. n = 3/82<br>▪ for n = 3 studies n. r.<br>single arm (hypo fractionated):<br>▪ n = 11/97<br>▪ n = 8/105<br>▪ n = 9/66<br>▪ n = 2/90<br>▪ for n = 3 studies n. r. | | |
| David et al. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023<br>PMID: 35260794<br>(3) | systematic review and meta-analysis<br>LoE 1-<br>(for RCT)<br>n = 6 prospective studies (n = 5 RCT), n = 3 with hypofractionation<br>(search from Jan 2008 to Dec 2021)<br>PROSPERO: CRD42019133320 | to determine the incidence of late genitourinary toxicity as well as the incidence of specific genitourinary toxicity in patients with localised prostate cancer treated with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) without nodal irradiation (at 60 months)<br>secondary objectives | patients with non-metastatic biopsy-proven prostate adenocarcinoma (T1–T4, according to American Joint Committee on Cancer)<br>median age 70-75 years<br>ADT 6-97% | curative intent primary external beam IMRT | not required<br>(different radiotherapy techniques, including hypofractionation and image-guided radiotherapy were considered) | <u>late genitourinary complications grade ≥ 2 (at 60 months)</u><br>hypofractionation: n = 475/3,154 (15%) vs. norm fractionation: n = 378/2,050 (18%)<br>OR 1.07 (95% CI 0.91; 1.26), n = 3 studies, p = 0.41<br>incidence<br>0.02 (95% CI -0-0; 0.005), n = 1 study<br>0.22 (95% CI 0.20; 0.25), n = 1 study<br>0.07 (95% CI 0.06; 0.07), n = 1 study<br><u>urinary incontinence</u><br>n = 127 (16%), n = 1 study | there are few high-quality studies reporting 60-month toxicity rates after IMRT<br>conservative estimates of 60-month toxicity rates are high and there is need for longer follow-up and consistent toxicity reporting standards | AMSTAR-2 low<br>(e. g. list of excluded studies with justification was not presented)<br><u>quality assessment</u><br>Cochrane Risk of Bias 2<br>Newcastle Ottawa Scale<br>studies were rated as high risk of bias (e. g. blinding)<br>heterogeneity was reported |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | included RCT (hypo fraction):<br>HYPO (Aluwini 2016), CHHiP (Wilson 2018), Catton 2017 | involved quantifying the number of studies reporting 120-month follow-up endpoints, time to event analysis, predictive factors or economic evaluation | | | | incidence 0.15 (95% CI 0.13; 0.18), n = 1 study | | |
| **Androgendeprivation** | | | | | | | | |
| Kishan et al. Lancet Oncol 2022<br>PMID: 35051385<br>(4) | systematic review and individual patient data meta-analysis<br>LoE (1-)<br>n = 12 RCT (n = 10,853 patients)<br>(search up to Dec 2020)<br>PROSPERO, CRD42021236855 (MARCAP) | to quantify the benefit of androgen deprivation therapy (ADT) intensification strategies interventions in aggregate and in clinically relevant subgroups<br>research question:<br>for men with localised prostate cancer: to quantify<br>the oncological effects of the addition of ADT to radiotherapy,<br>the effects of neoadjuvant ADT extension before radiotherapy (3–6 vs. 6–9 months), and | men with prostate cancer<br>low 10.1% (1,090)<br>intermediate 43.3% (4,653)<br>high 46.6% (5,012)<br>median age 70 years<br>median PSA 12.2 ng/mL<br>median follow-up 11.4 years | androgen deprivation therapy (ADT) intensification strategies<br>in men receiving radiotherapy | no ADT; short term neoadjuvant or adjuvant ADT | **overall survival;**<br>**metastasis-free survival;**<br>**biochemical recurrence;**<br>**distant metastasis**<br>n/N; HR (95% CI); p-value<br><u>ADT vs. no ADT</u><br>1.316 / 2.557 vs. 1.489 / 2.579<br>0,86 (0,80; 0,92); p < 0,0001<br>1.399 / 2.555 vs. 1.601/ 2.576<br>0,83 (0,77; 0,89); p < 0,0001<br>819 / 2.331 vs. 1.160 / 2.343<br>0,61 (0,56; 0,67); p < 0,0001<br>356 / 2.555 vs. 567 / 2.576<br>0,59 (0,52; 0,68); p < 0,0001<br><u>extended ADT (neo-adjuvant) vs. short term ADT</u><br>361 / 1.103 vs. 379 / 1.109<br>0,95 (0,82; 1,10); p = 0,44 | findings provide the strongest level of evidence to the benefit of ADT treatment intensification with radiotherapy for men with localised prostate cancer<br>adding ADT and prolonging the portion of ADT that follows radiotherapy is associated with improved metastasis-free survival in men, regardless of risk group, age, and radiotherapy dose delivered<br>the magnitude of the benefit could vary and | AMSTAR-2 critically low<br>(e. g. list of excluded studies with justification was not presented; risk of bias was not assessed)<br>publication bias was not assumed<br><u>limitations</u><br>Gleason grade migration and stage migration over the time<br>significant heterogeneity reported for metastasis-free survival |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | the effects of adjuvant ADT prolongation (4–6 vs. 18–36 months) after completion of radiotherapy | | | | 400 / 1.103 vs. 415 / 1.109<br>0,95 (0,83; 1,09); p = 0,50<br>382 / 1.101 vs. 411 / 1.109<br>0,91 (0,79; 1,05); p = 0,25<br>118 / 1.103 vs. 142 / 1.107<br>0,82 (0,64; 1,04); p = 0,15<br><br><u>Long term ADT (adjuvant) vs. short term ADT</u><br>839 / 1.900 vs. 903 / 1.874<br>0,85 (0,78; 0,94); p = 0,0016<br>1.224 / 1.900 vs. 1.294 / 1.874<br>0,84 (0,78; 0,91); p < 0,0001<br>601 / 1.899 vs. 881 / 1.869<br>0,56 (0,51; 0,62); p < 0,0001<br>298 / 1.900 vs. 450 / 1.874<br>0,62 (0,54; 0,72); p < 0,0001<br><br>**NNT to avert one distant metastasis event at 10 years**<br>**intermediate-risk disease**: 18·0 (95% CI 12·7–30·7)<br>high-risk disease: 8·4 (6·0–13·8)<br>(appendix p 7)<br><br>**NNT with prolonged adjuvant ADT to avert one distant metastasis event at 10 years:** | shared decision making with patients is recommended | |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Intermediate risk: 16·1 (9·2–63·7)<br>High risk: 10·4 (7·6–16·4)<br><br>NNT for biochemical recurrence, distant metastasis, and all-cause mortality for patients with intermediate-risk and high-risk disease are provided in the appendix (p 7)<br><br>authors noted: treatment effects were similar irrespective of radiotherapy dose, patient age, or NCCN risk group<br><br>authors noted: benefits of ADT must be weighed against potential morbidity, including side-effects affecting the reproductive cardiovascular systems, and metabolic, cognitive, and psychiatric consequences | | |

**Abbreviation**
3DCRT: conformal radiation therapy
ACROP: Advisory Committee for Radiation Oncology Practice (ACROP)
ADT: androgen-deprivation-therapy
CI: confidence interval
EBRT: external beam radiation therapy
EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite
EQ5D: EuroQoL 5-dimension
ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)
GI: gastrointestinal
GU: genitourinary
HR: hazard ratio
IGRT: image-guided radiation therapy
IMRT: intensity-modulated radiation therapy
MD: mean difference

n. r.: not reported
NNT: number needed to treat
RD: risk difference
SF-12: 12-item Short Form (SF-12)

**AMSTAR-2 rating**
(overall confidence in the results) – citation: *Shea at al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008*.
**high:** no or one non-critical weakness (SR provides an accurate and comprehensive summary of available studies)
**moderate:** more than one non-critical weakness (SR has more than one weakness but no critical flaws; provide an accurate summary of available studies)
**low:** one critical flaw with or without non-critical weaknesses (SR has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of available studies)
**critically low:** more than one critical flaw with or without non-critical weaknesses (SR has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of available studies)
(**critical flaw categories** of AMSTAR-2 (short version): 2 (prior established methods; justification of significant protocol deviations); 4 (comprehensive literature search); 7 (list of excluded studies with justification); 9 (satisfactory technique for assessing risk of bias); 11 (appropriate methods for meta-analysis); 13 (accounting for risk of bias when discussing and interpreting results); 15 (adequate investigation of publication bias and discussing the impact)

**Zusatzinformation**
In einer separaten Dokumentation wird ein systematischer Evidenzbericht des NICE aus dem Jahr 2019 berichtet (https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/evidence/c-radical-radiotherapy-pdf-6779081776), der als Vergleich zu der hier berichteten Cochrane-Evidenz aus dem Jahr 2019 angeboten wird. Beide systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Evidenzberichte unterliegen kontinuierlichen Aktualisierungsprozessen hoher methodischer Qualität.
Es wurden ergänzend zwei Arbeiten aus dem Jahr 2023 identifiziert, die nicht eingeschlossen, aber als interessante ergänzende Information hier als Quellenangaben aufgeführt werden (5, 6). Eine der Arbeiten befasste sich mit der untersuchten Fragestellung, ist methodisch allerdings nur bedingt nutzbar, u. a. da keine umfangreiche Metaanalyse aus der Arbeit verfügbar ist, ausgewählte Ergebnisse sowie die Methodik unzureichend berichtet werden (5). Die Erkenntnisse aus 2019 bestätigen sich in den 2023er Publikationen.
Zusätzlich wurde eine Übersichtsarbeit ermittelt, welche u. a. den aktuellen Stand der Therapiedauer einer ergänzenden Androgendeprivation berichtet (Tabelle 13), bei unterschiedlicher Indikation der Strahlentherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (mit geringem, intermediärem oder hohem Risikoprofil) (7).

*Tabelle 13 Empfehlungen der ESTRO-ACROP zur Dauer der Androgendeprivationstherapie als Ergänzung zur perkutanen Strahlentherapie (nach (7))*

| Klassifikation der Betroffenen (Prostatakarzinom) | Empfehlung zur Androgendeprivation (ADT) |
|---|---|
| Lokal begrenzt: | |
| Geringes Risiko | keine ergänzende ADT |
| Intermediäres Risiko | ADT über vier bis sechs Monate |
| Hohes Risiko | ADT über zwei bis drei Jahre |
| Lokal fortgeschritten: | ADT über zwei bis drei Jahre |
| Bei ≥ 2 hohen Risikofaktoren (cT3-4, ISUP GG ≥ 4 oder PSA ≥ 40 ng/mL) oder cN1 | ADT über drei Jahre + zusätzlich Abirateron über zwei Jahre |
| Postoperativ: | |
| Adjuvante EBRT bei pN0 | keine ADT |
| Adjuvante EBRT bei pN1 | ADT über 24 bis 36 Monate |
| Salvage EBRT, biochemisch stabil: | |
| pN0 (Progressions-Risiko gering) (PSA < 0,7 ng/mL; ISUP GG 4) | ADT über sechs Monate |
| pN0 (Progressions-Risiko hoch) (PSA ≥ 0,7 ng/mL; ISUP GG ≥ 4)* | ADT über 24 Monate |
| Spezifische Situationen: | |
| Ultrafraktionierung: pN0 (geringes Risikoprofil) | ADT über sechs Monate<br>Hinweis: im Rahmen klinischer Studien |
| Lokales Rezidiv in der Bildgebung (Fossa oder Lymphknoten) | ADT über sechs Monate<br>Hinweis: im Rahmen klinischer Studien |

| Klassifikation der Betroffenen (Prostatakarzinom) | Empfehlung zur Androgendeprivation (ADT) |
|---|---|

ACROP = Advisory Committee for Radiation Oncology Practice; ADT = Androgendeprivationstherapie; EBRT = perkutane/externe Strahlentherapie; ESTRO = European Society for Radiotherapy and Oncology

*Lebenserwartung mindestens 10 Jahre

**Literatur**

1. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;9:CD011462.
2. Sinzabakira F, Brand V, Heemsbergen WD, Incrocci L. Acute and late toxicity patterns of moderate hypo-fractionated radiotherapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Clin Transl Radiat Oncol. 2023;40:100612.
3. David R, Buckby A, Kahokehr AA, Lee J, Watson DI, Leung J, et al. Long term genitourinary toxicity following curative intent intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023;26(1):8-15.
4. Kishan AU, Sun Y, Hartman H, Pisansky TM, Bolla M, Neven A, et al. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. Lancet Oncol. 2022;23(2):304-16.
5. Lilleby O, Meidahl Petersen P, Daugaard G, Anne Perell K. Current evidence for moderate and ultra-hypofractionated radiation therapy in prostate cancer: a summary of the results from phase 3 randomised trials. Scand J Urol. 2023;58:21-7.
6. Kim S, Kong JH, Lee Y, Lee JY, Kang TW, Kong TH, et al. Dose-escalated radiotherapy for clinically localized and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023;3:CD012817.
7. Schmidt-Hegemann NS, Zamboglou C, Mason M, Mottet N, Hinnen K, De Meerleer G, et al. ESTRO-ACROP recommendations for evidence-based use of androgen deprivation therapy in combination with external-beam radiotherapy in prostate cancer. Radiother Oncol. 2023;183:109544.

### *53. NICE-ER-2019: Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des intermediären Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung +/- ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung +/- ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?*

### *54. NICE-ER-2019: Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung kombiniert mit einer ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?*

| | |
|---|---|
| **Patient** | Patienten mit lokal begrenztem PCa des intermediären Risikoprofils / hohen Risikoprofils |
| **Intervention** | moderate Hypofraktionierung +/- ADT |
| **Kontrolle** | Standardfraktionierung +/- ADT |
| **Endpunkte** | onkologische Ergebnis sowie Akut- und Spätfolgen |

Ergebnisse:

**Zusammenfassung**

Im Evidenzbericht aus 2019 (Suche bis August 2018) wird die bevorzugte Empfehlung der hypofraktionierten Strahlentherapie gegenüber der konventionellen Strahlentherapie diskutiert, bei vergleichbarer Wirksamkeit (Tabelle 17). Für die zehn eingeschlossenen Studien (gesamt bis zu 7.050 Männer mit lokal begrenztem Prostatakarzinom) wird bei geringer bis hoher Evidenzqualität kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische sowie progressionsfreie Überleben und die Langzeitergebnisse unerwünschter Ereignisse (gastrointestinal und urogenital) berichtet. Für die Lebensqualität wird bei sehr geringer Evidenzqualität kein Unterschied für die betrachteten Gruppen beschrieben (n = 5 Studien mit bis zu 303 Männern).

Der Evidenzbericht diskutiert zudem Bedenken über eine erhöhte Anzahl akuter unerwünschter gastrointestinaler Ereignisse in Bezug auf die hypofraktionierte Strahlentherapie aus neun Studien (n = 5.709 Männer; moderate Evidenzqualität); was allerdings nicht aus den Langzeitergebnissen bestätigt wird (ähnliche Ergebnisse für Intervention und Kontrolle). Der kurze Therapiezeitraum der hypofraktionierten Therapieform wird als Vorteil herausgestellt (4 Wochen gegenüber 7,5 Wochen).
Es wird hervorgehoben, dass nicht alle Betroffen geeignet für dieses Verfahren sind (bspw. Betroffene mit entzündlicher Darmkrankheit; Instabilität der Blasenfunktion; Harninkontinenz; Darmoperation). Als Limitation benannt wird, dass eine Stratifizierung nach Alter nicht möglich war.

*Tabelle 14 Ergebnisse zur hypofraktionierten vs. konventionellen Strahlentherapie (jeweils +/- Androgendeprivation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (nach NICE ER 2019)*

| **Betrachteter Endpunkt** | **Effektschätzer hypofraktionierte perkutane Strahlentherapie (4 Wochen) vs. konventionelle Strahlentherapie (7,5 Wochen) (Anzahl/Gesamtanzahl; RR (95% KI) bzw. HR (95% KI); Anzahl Studien; p-Wert)** | **Qualität der Evidenz (GRADE)** |
|---|---|---|
| **Gesamtüberleben** | n = 3.569 / 3.950 vs. n = 2.522 / 2.839<br>RR 1,01 (0,99; 1,03); n = 7; p = 0,33 | hoch |
| **Zeit bis zum Tod (gesamt)** | HR 1,13 (0,97; 1,33); n = 5; p = 0,13 | moderat |
| **krankheitsspezifisches Überleben** | n = 1.765 / 1.799 vs. n = 1.734 / 1.774<br>RR 1,00 (0,99; 1,01); n = 5; p = 0,45 | hoch |
| **Zeit bis zum Tod (Prostatakarzinom)** | HR 1,66 (0,84; 3,28); n = 2; p = 0,14 | moderat |
| **progressionsfreies Überleben (allgemein)** | n = 1.424 / 1.648 vs. n = 1.365 / 1.622<br>RR 1,03 (1,00; 1,06); n = 4, p = 0,07 | hoch |
| **Zeit bis zur Progression** | HR 1,39 (0,99; 1,96); n = 2; p = 0,06 | gering |
| **progressionsfreies Überleben (klinisch)** | n = 3.346 / 3.867 vs. n = 2.319 / 2.754<br>RR 1,01 (0,99; 1,03); n = 6; p = 0,27 | moderat |
| **Zeit bis zur Progression (klinisch)** | HR 103 ( 0,93; 1,14); n = 6; p = 0,61 | moderat |
| **Unerwünschte Ereignisse (akut)** | Urogenitaltrakt<br>n = 1.347 / 3.236 vs. n = 984 / 2.474<br>RR 1,01 (0,95; 1,07); n = 9; p = 0,82 | moderat |

| **Betrachteter Endpunkt** | **Effektschätzer<br>hypofraktionierte perkutane Strahlentherapie (4 Wochen) vs. konventionelle Strahlentherapie (7,5 Wochen)<br>(Anzahl/Gesamtanzahl;<br>RR (95% KI) bzw. HR (95% KI); Anzahl Studien; p-Wert)** | **Qualität der Evidenz (GRADE)** |
|---|---|---|
| | Gastrointestinaltrakt<br>n = 945 / 3.235 vs. n = 470 / 2.474<br>RR 1,42 (1,29; 1,56); n = 9; p < 0,0001 | moderat |
| **Unerwünschte Ereignisse (langzeitig)** | Urogenitaltrakt<br>n = 699 / 3.990 vs. n = 578 / 2.898<br>RR 1,07 (0,97; 1,18); n = 8; p = 0,16<br>Gastrointestinaltrakt<br>n = 518 / 4.071 vs. n = 396 / 2.979<br>RR 1,03 (0,91; 1,16); n = 9; p = 0,65 | moderat<br><br>gering |
| **Lebensqualität<br>(Zeit bis zur Verschlechterung; bei HR < 1 Vorteil für die Intervention);<br>n = 5 Studien gesamt<br>(Effektschätzer für jeweils eine Studie)** | IPSS gesamt: HR 0,90 (0,46; 1,78)<br>IPSS Lebensqualität: HR 1,47 (0,62; 3,48)<br>EPIC Harninkontinenz: HR 1,91 (0,97; 3,76)<br>EPIC Irritation/Obstruktion: HR 0,40 (0,10; 1,55)<br>EPIC Sexualfunktion: HR 2,27 (0,68; 4,91)<br>EPIC Hormonbezogen: HR 1,22 (0,59; 2,55)<br>EPIC Darm: HR 0,77 (0,25; 2,36)<br>EQ5D visuelle Scala: HR 1,61 (0,42; 6,18)<br>EQ5D Index scores HR 2,13 (0,60; 7,56)<br>Gesamtfunktion (urogenital):<br>HR 1,03 (0,72; 1,48)<br>HR 0,85 (0,58; 1,24)<br>Gesamtfunktion (Darm):<br>HR 1,10 (0,80; 1,48)<br>HR 0,90 (0,65; 1,24)<br>Gesamtfunktion (sexuell):<br>HR 1,19 (0,92; 1,55)<br>HR 1,14 (0,88; 1,48) | sehr gering |
| **EPIC = Expanded Prostate Cancer Index Composite five dimensions questionnaire; EQ5D: European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life; IPSS = International Prostate Symptom Score; KI = Konfidenzintervall; GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations; HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko<br>systematischer Evidenzbericht aus 2019 (Suche bis August 2018; LoE 1++; AMSTAR-2 Bewertung hoch); n = 10 Studien (n = 21 Publikationen) zu bis zu 7.050 Betroffenen; medianes Alter 63 bis 72 Jahre** | | |

| Referenz | Studientyp<br><br>Evidenz-graduierung | Teilnehmer | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen | Hauptergebnis | Methodische Bemerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NICE ER<br>Prostate cancer: diagnosis and management<br>[C] Evidence review for radical radiotherapy<br>NICE guideline NG131<br>Evidence reviews<br>May 2019 | systematic review<br>LoE 1++<br>SR and RCT<br>(n = 10 RCT, n = 21 articles)<br>search until August 2018 (Cochrane, DARE, HTA, Embase, MEDLINE)<br>sample sizes 162 to 3,216 participants<br>(up to n = 7,050 men)<br>image-guided, intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) | men with localised prostate cancer (T1b–T3a N0 M0)<br>median age 63-72 years<br>HYPRO: intermediate to high risk prostate cancer (T1b–T4 NX–0 MX–0, SPSA ≤ 60 ng/mL, WHO performance status 0–2)<br>PROFIT: intermediate risk (T1-T2a, Gleason score of 6 or less and PSA 10.1 to 20; T2b-T2c, Gleason score of 6 or less and PSA 20ng/mL or less; or T1-2, Gleason score of 7 and PSA ≤ 20 ng/mL) without evidence of spreading to lymph nodes or bones<br>CHHiP: T1b–T3aN0M0 and WHO performance status 0-1, PSA < | hypo fractionated external beam radiotherapy<br>(roughly 4 weeks)<br>HYPRO: 63.6gy/ 19 x 3.4 fr<br>PROFIT: 60 gy in 20 x 3gy fractions<br>CHHiP: 60 gy in 20 x 3 gy fractions or; 57 gy in 19 x 3 gy fractions<br>RTOG 0415: 70 gy in 28 x 2.5gy fractions<br>Marzi 2009: 62gy in 20 x 3.1gy fractions<br>Norkus 2009: 57gy in 13 x 3gy fractions plus 4 x 4.5gy fractions<br>FCCC: 70.2gy in 26 x 2.7gy fractions | conventional external beam radiotherapy<br>(around 7.5 weeks)<br>HYPRO: 78gy / 39 x 2gy fr<br>PROFIT: 78gy in 39 x 2gy fractions<br>CHHiP: 74 gy in 37 x 2 gy fractions<br>RTOG 0415: 73.8gy in 41 x 1.8gy fractions<br>Marzi 2009: 80gy in 40 x 2gy fractions<br>Norkus 2009: 74gy in 37 x 2 gy fractions<br>FCCC: 76gy in 38 x 2gy fractions | overall survival (and time to death)<br>freedom from prostate cancer-related death<br>metastasis-free survival<br>freedom from biochemical failure (and time to biochemical failure)<br>freedom from biochemical–clinical failure (and time to biochemical–clinical failure)<br>acute toxicity (gastrointestinal and genitourinary)<br>late toxicity (gastrointestinal and genitourinary)<br>quality of life (for urinary, bowel, sexual and hormonal domains) | <u>overall survival</u><br>n = 3,569/3,950 vs. n = 2,522/2,839<br>RR 1.01 (95% CI 0.99; 1.03); n = 7 studies; p = 0.33; high quality of evidence<br><u>time to death (any cause)</u><br>HR 1.13 (95% CI 0.97; 1.33); n = 5 studies; p = 0.13; moderate quality of evidence<br><u>freedom from prostate cancer-related death</u><br>n = 1,765/1,799 vs. n = 1,734/1,774<br>RR 1.00 (95% CI 0.99; 1.01); n = 5 studies; p = 0.45; high quality of evidence<br><u>time to prostate cancer-related death</u><br>HR 1.66 (95% CI 0.84; 3.28); n = 2 studies; p = 0.14; moderate quality of evidence<br><u>freedom from biochemical failure</u><br>n = 1,424/1,648 vs. n = 1,365/1,622<br>RR 1.03 (95% CI 1.00; 1.06); n = 4 studies, p = 0.07; high quality of evidence<br><u>time to biochemical failure</u><br>HR 1.39 (95% CI 0.99; 1.96); n = 2 studies; p = 0.06; low quality of evidence<br><u>freedom from biochemical-clinical failure</u><br>n = 3,346/3,867 vs. n = 2,319/2,754<br>RR 1.01 (95% CI 0.99; 1.03); n = 6 studies; p = 0.27; moderate quality of evidence<br><u>time to biochemical-clinical failure</u><br>HR 1.03 (95% CI 0.93; 1.14); n = 6 studies; p = 0.61; moderate quality of evidence | AMSTAR-2 high<br><u>quality assessment</u><br>Cochrane Risk of Bias Tool<br>GRADE<br>overall: low to high quality of evidence<br>with moderate or high risk of bias (lack of blinding, variability in allocation concealment) |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 40 ng/mL and < 30% risk of lymph node involvement<br><br>RTOG 0415: low-risk: T1b - T2c, Gleason score 2-6, PSA <10, Zubrod performance status <2<br><br>Marzi 2009: high risk, with two of following factors: T2c-T4, PSA > 10 ng/ml, Gleason score 7-10<br><br>Norkus 2009: low-Intermediate risk with less than 15% risk of seminal vesicle and/or lymph node involvement<br><br>FCCC: T1-T3, Gleason score 5 or more if they had intermediate/high risk features | | | | <u>acute toxicity</u><br><br>genitourinary<br><br>n = 1,347/3,236 vs. n = 984/2,474<br><br>RR 1.01 (95% CI 0.95; 1.07); n = 9 studies; p = 0.82; moderate quality of evidence<br><br>gastrointestinal<br><br>n = 945/3,235 vs. n = 470/2,474<br><br>RR 1.42 (95% CI 1.29; 1.56); n = 9 studies; p < 0.0001; moderate quality of evidence<br><br><u>late toxicity</u><br><br>genitourinary<br><br>n = 699/3,990 vs. n = 578/2,898<br><br>RR 1.07 (95% CI 0.97; 1.18); n = 8 studies; p = 0.16; moderate quality of evidence<br><br>gastrointestinal<br><br>n = 518/4,071 vs. n = 396/2,979<br><br>RR 1.03 (95% CI 0.91; 1.16); n = 9 studies; p = 0.65; low quality of evidence<br><br><u>quality of life</u><br><br>time to worsening of IPSS overall- HR <1 favours better outcomes associated with hypo fractionated over time<br><br>HR 0.90 (95% CI 0.46; 1.78)<br><br>time to worsening of IPSS Quality of life- HR <1 favours better outcomes associated with hypo fractionated over time<br><br>HR 1.47 (95% CI 0.62; 3.48)<br><br>time to worsening of urinary incontinence (EPIC) – HR<1 favours better outcomes associated with hypo fractionated over time<br><br>HR 1.91 (95% CI 0.97; 3.76) | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | time to worsening urinary irritative/obstructive (EPIC)- HR <1 favours better outcomes associated with hypo fractionated over time<br><br>HR 0.40 (95% CI 0.10; 1.55)<br><br>time to worsening sexual bother (EPIC)- HR <1 favours better outcomes associated with hypo fractionated over time<br><br>HR 2.27 (95% CI 0.68; 4.91)<br><br>time to worsening hormonal bother (EPIC)- HR <1 favours better outcomes associated with hypo fractionated over time<br><br>HR 1.22 (95% CI 0.59; 2.55)<br><br>time to worsening bowel bother (EPIC)- HR <1 favours better outcomes associated with hypo fractionated over time<br><br>HR 0.77 (95% CI 0.25; 2.36)<br><br>time to worsening visual analogue scale scores (EQ5D)- HR <1 favours better outcomes associated with hypo fractionated over time<br><br>HR 1.61 (95% CI 0.42; 6.18)<br><br>time to worsening EQ5D Index scores- HR <1 favours better outcomes associated with hypo fractionated over time<br><br>HR 2.13 (95% CI 0.60; 7.56)<br><br>time to worsening of overall urinary bother- HR <1 favours better outcomes associated with hypo fractionated over time<br><br>HR 1.03 (95% CI 0.72 ; 1.48)<br><br>HR 0.85 (95% CI 0.58; 1.24)<br><br>time to worsening of overall bowel bother- HR <1 favours better outcomes associated with hypo fractionated over time<br><br>HR 1.10 (95% CI 0.80 ; 1.48) | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | HR 0.90 (95% CI 0.65; 1.24)<br>time to worsening of overall sexual bother- HR <1 favours better outcomes associated with hypo fractionated over time<br>HR 1.19 (95% CI 0.92; 1.55)<br>HR 1.14 (95% CI 0.88 ; 1.48)<br>each: n = 1 study; very low quality of evidence | |

**Abbreviations**
CI: confidence interval
EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite five dimensions questionnaire
EQ5D: European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life
GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations
HR: hazard ratio
IG-IMRT: image-guided, intensity-modulated radiotherapy
IPSS: International Prostate Symptom Score
RCT: randomized controlled trials
RR: Risk Ratio
SR: systematic review

**AMSTAR-2 rating**
(overall confidence in the results) – citation: *Shea at al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.*
**high:** no or one non-critical weakness (SR provides an accurate and comprehensive summary of available studies)
**moderate:** more than one non-critical weakness (SR has more than one weakness but no critical flaws; provide an accurate summary of available studies)
**low:** one critical flaw with or without non-critical weaknesses (SR has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of available studies)
**critically low:** more than one critical flaw with or without non-critical weaknesses (SR has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of available studies)
(**critical flaw categories** of AMSTAR-2 (short version): 2 (prior established methods; justification of significant protocol deviations); 4 (comprehensive literature search); 7 (list of excluded studies with justification); 9 (satisfactory technique for assessing risk of bias); 11 (appropriate methods for meta-analysis); 13 (accounting for risk of bias when discussing and interpreting results); 15 (adequate investigation of publication bias and discussing the impact

Source: https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/evidence/c-radical-radiotherapy-pdf-6779081776; ISBN: 978-1-4731-3375-4 included studies for conventional vs. hypo fractionated radiation therapy (n = 10 RCT):

- HYPRO (Netherlands): Aluwini (2015, 2016), Incrocci (2016) and Wortel (2016)
- RENCI (Italy): Arcangeli (2010, 2011, 2012 and 2017)
- CHHiP (United Kingdom): Dearnaley (2012, 2016, 2018) and Wilkins (2015)
- PROFIT (Canada, Austrailia and France): Catton (2017)
- RTOG 0415 (United States): Lee (2016)
- FCCC (United States): Pollack (2006 and 2013) and Shaikh (2017)
- Hoffman (2014 and 2016) (United States)
- Marzi (2009) (Italy)
- Norkus (2009) (Lithuania)
- Norkus (2013) (Lithuania)

Source: https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/evidence/c-radical-radiotherapy-pdf-6779081776; ISBN: 978-1-4731-3375-4 included studies for conventional vs. hypo fractionated radiation therapy (n = 10 RCT):

- HYPRO (Netherlands): Aluwini (2015, 2016), Incrocci (2016) and Wortel (2016)
- RENCI (Italy): Arcangeli (2010, 2011, 2012 and 2017)
- CHHiP (United Kingdom): Dearnaley (2012, 2016, 2018) and Wilkins (2015)
- PROFIT (Canada, Austrailia and France): Catton (2017)
- RTOG 0415 (United States): Lee (2016)
- FCCC (United States): Pollack (2006 and 2013) and Shaikh (2017)
- Hoffman (2014 and 2016) (United States)
- Marzi (2009) (Italy)
- Norkus (2009) (Lithuania)
- Norkus (2013) (Lithuania)

*55. RCT: Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des intermediären Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung +/- ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung +/- ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?*

*56. RCT: Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils die moderate Hypofraktionierung kombiniert mit einer ADT im Vergleich zur Standardfraktionierung kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis sowie die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?*

P1: Patienten mit lokal begrenztem PCa des intermediären Risikoprofils
P2: Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils
I1: moderate Hypofraktionierung +/- ADT
I2: moderate Hypofraktionierung + ADT
C1: Standardfraktionierung +/- ADT
C2: Standardfraktionierung + ADT
O: onkologische Ergebnis sowie Akut- und Spätfolgen

Ergebnis: Die ergänzende RCT-Suche für das Jahr 2024 identifizierte zwei weitere Studien für Patienten mit hohem Risikoprofil. Beide Studien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bezüglich onkologischer Ergebnisse sowie von Akut- und Spätfolgen feststellen. Desweitere wurde noch eine Studie als indirekte Evidenz extrahiert. Diese Studie machte Aussagen zum niedrigen Risikoprofil, welches jedoch nicht in den Schlüsselfragen im Fokus stand.

| Referenz | Studien-charakteristika<br><br>LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **hohes Risikoprofil** *(SF 2)* | | | | | | | | |
| Glicksman, 2024<br><br>PMID: 37979707 | RCT (single-center)<br><br>pHART2-RCT<br><br>NCT03526510<br><br>2011-2019<br><br>Median follow-up: 67.4 mo<br>(IQR: 47.6-90.1 mo)<br><br>LoE: 1- | To report on the results of a phase 2 randomized trial of MH vs. CF radiation therapy to the prostate with elective nodal irradiation. | n=186 patients with high-risk disease (cT3, PSA level >20 ng/mL, or Gleasonscore 8-10)<br><br>Median age: 76 y (IQR 71-80 y)<br><br>Median Gleason score: 8 (IQR 8-9)<br><br>Median PSA: 13.9 (IQR 7.4-24.9) | MH<br><br>(68 Gy in 25 fractions to prostate; 48 Gy to pelvis)<br><br>n=90 | CF<br><br>(46 Gy in 23 fractions with a sequential boost to the prostate of 32 Gy in 16 fractions)<br><br>n=90 | **OS rate**<br><br>MH: 90.9% (95% CI, 84.7%-97.6%)<br><br>CF: 90.1% (95% CI, 83.4%-97.4%)<br><br>p=0.46<br><br>**Cumulative incidence of biochemical failure**<br><br><u>60 mo</u><br><br>MH: 6.3% (95% CI, 2.3%-13.2%)<br><br>CF: 11.1% (95% CI, 5.1%-19.6%)<br><br>p=0.71 | MH to the prostate and pelvis with ADT for men with high-risk localized PCa was not significantly different than CF with regard to acute toxicity, QoL, and oncologic efficacy. Late grade ≥3 GI toxicity was more common in the MH arm. | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): unclear (insufficient information about the sequence) generation process)<br>• selection bias (allocation): unclear (not described)<br>• performance bias: high (open-label)<br>• detection bias: unclear (not described)<br>• attrition bias: low<br>• reporting bias: low<br>• other bias: high (Financial support |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Median duration of ADT: 22 mo (IQR: 15-30 mo) | | | **Cumulative incidence of distant metastasis**<br><u>60 mo</u><br>MH: 0%<br>CF: 1.4% (95% CI, 0.1%-6.9%)<br>p=0.31<br><br>**Acute grade ≥2 GI and/or GU toxicity**<br>MH: 34/90 (37.8%)<br>CF: 41/90 (45.6%)<br>p=0.29<br><br>**Acute grade ≥3 GI & acute grade ≥4 GU**<br>no in both arms<br><br>**Cumulative incidence of late grade ≥ 2 GI toxicity**<br><u>24 mo</u><br>MH: 24.8% (95% CI, 16.2%-34.5%)<br>CF: 13% (95% CI, 6.8%-21.1%)<br><br><u>60 mo</u><br>MH: 35.2% (95% CI, 24.9%-45.5%)<br>CF: 23.9% (95% CI, 15.1%-33.9%)<br>p=0.07 | | of the authors by various pharmaceutical companies) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **Cumulative incidence of late grade ≥ 3 GI toxicity**<br><u>24 mo</u><br>MH: 8.3% (95% CI, 3.7%-15.5%)<br>CF: 2.4% (95% CI, 0.5%-7.6%)<br><br><u>60 mo</u><br>MH: 13.5% (95% CI, 7.1%-21.9%)<br>CF: 2.4% (95% CI, 0.5%-7.6%)<br>p=0.01<br><br>**Cumulative incidence of late grade ≥ 2 GU toxicity**<br><u>24 mo</u><br>MH: 58.1% (95% CI, 29.1%-49.7%%)<br>CF: 52.7% (95% CI, 41.5%-62.6%)<br><br><u>60 mo</u><br>MH: 58.1% (95% CI, 45.8%-68.5%)<br>CF: 63.1% (95% CI, 51.6%-72.6%)<br>p=0.25<br><br>**Cumulative incidence of late grade ≥ 3 GU toxicity**<br><u>24 mo</u><br>MH: 1.2% (95% CI, 0.1%-5.7%)<br>CF: 0% | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 60 mo<br>MH: 1.2% (95% CI, 0.1%-5.7%)<br>CF: 0%<br>p=0.32<br><br>**QoL**<br>no statistically significant differences | | |
| **Niazi, 2024**<br><br>PMID: 37224928 | RCT (multicenter)<br><br>PCS-5<br><br>NCT01444820<br><br>2012-2015<br><br>2 provinces in Canada<br><br>Median follow-up: 40.2 mo<br>(IQR: 33.6-47.7 mo)<br><br>LoE: 1- | Primary safety analysis of the first randomized trial of moderate HF radiotherapy with concurrent long-term ADT for exclusive patients with high-risk PCa. | n=329 patients with high-risk disease (T stage≥3a, Gleason score ≥8, or a baseline PSA of >20ng/mL)<br><br>Median age: 72 y (IQR 68-76 y)<br><br>mostly Gleason score: 8<br><br>Median PSA: 11.6 (IQR 7-21) | HF<br>(68 Gy in 25 fractions over 5 weeks)<br><br>n=159 | SF<br>(76 Gy in 38 fractions over 7.5 weeks)<br><br>n=161 | **Acute toxictiy: GI related events**<br><u>Grade 1 or worse</u><br>HF: 102<br>SF: 83<br>OR: 1.76 (95% Wald CI 1.11-2.78), p=0.016<br><br><u>Grade 2 or worse</u><br>HF: 37<br>SF: 22<br>OR: 1.92 (95% Wald CI 1.06-3.47), p=0.031<br><br><u>Grade 3 or worse</u><br>HF: 1<br>SF: 2<br><br>**Acute toxictiy: GU related events**<br><u>Grade 1 or worse</u><br>HF: 105 | Peak timing and resolution of acute GI and GU toxicity and rates of acute and cumulative toxicity on the HF arm of PCS-5 showed no clinically meaningful differences compared with the SF arm, and no long-term safety signals were identified. These data demonstrate safety outcomes and support the continued use of HF radiotherapy for high-risk PCa therapy. | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low (computer-generated)<br>• selection bias (allocation): low (standard method of sequentially numbered, opaque, sealed envelopes)<br>• performance bias: high (open-label)<br>• detection bias: unclear (not described)<br>• attrition bias: low<br>• reporting bias: low<br>• other bias: high (supported by the Jewish General Hospital, which has received funding from Sanofi Canada as a grant in aid to conduct this study) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | SF: 99<br>OR: 1.28 (95% Wald CI 0.8-2.04), p=0.298<br><br><u>Grade 2 or worse</u><br>HF: 55<br>SF: 47<br>OR: 1.35 (95% Wald CI 0.84-2.17), p=0.222<br><br><u>Grade 3 or worse</u><br>HF: 0<br>SF: 1<br><br>**Late toxictiy: GI related events**<br><u>Grade 1 or worse</u><br>HF: 55<br>SF: 49<br>OR: 1.22 (95% Wald CI 0.83-1.8), p=0.322<br><br><u>Grade 2 or worse</u><br>HF: 15<br>SF: 12<br>OR: 1.32 (95% Wald CI 0.61-32.83), p=0.482<br><br><u>Grade 3 or worse</u><br>HF: 3<br>SF: 0 | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **Late toxictiy: GU related events**<br><u>Grade 1 or worse</u><br>HF: 34<br>SF: 35<br>OR: 1.04 (95% Wald CI 0.64-1.68), p=0.882<br><u>Grade 2 or worse</u><br>HF: 3<br>SF: 11<br>OR: 0.25 (95% Wald CI 0.06-0.81), p=0.035<br><u>Grade 3 or worse</u><br>HF: 1<br>SF: 3<br>No grade 4-toxicities were reported. | | |
| **niedriges Risikoprofil** *(indirekte Evidenz)* | | | | | | | | |
| **Lee, 2024**<br>PMID: 38759121 | RCT (Phase III, noninferiority, multicenter)<br>NRG Oncology RTOG 0415<br>NCT00331773 | Long-term analysis of NRG Oncology RTOG 0415 comparing two fractionation schedules in patients with low-risk PCa. | n= 1092 patients with low-risk prostate adenocarcinoma (T1-2a, Gleason score 6 or less and serum PSA <10 ng/mL)<br>Gleason score 5-6: 99.9% | HF<br>(70 Gy in 28 fractions)<br>n=542 | CF<br>(73.8 Gy in 41 fractions)<br>n=533 | **12y OS**<br>HF: 69.9% (95% CI, 65.5 to 73.9)<br>CF: 68.7% (95% CI, 64.3 to 72.7)<br>HR 1.01 [95% CI, 0.82 to 1.24]<br>*met the noninferiority criterion* | In low-risk PCa long-term DFS is noninferior with 70 Gy in 28 fractions compared with 73.8 Gy in 41 fractions. HF reduces the RR of biochemical failure by 44%. No differences in late grade ≥3 | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): unclear (insufficient information about the sequence) generation process)<br>• selection bias (allocation): unclear (not described) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2006-2009<br><br>Median follow-up: 12.76 y (for surviving patients)<br><br>LoE: 1- | | Median PSA: 5.4<br><br>ADT was not allowed. | | | **12y DFS**<br>HF: 61.8% (95% CI, 57.2 to 66.0)<br>CF: 56.1% (95% CI, 51.5 to 60.5)<br>HF/CF: HR 0.85 (95% CI, 0.71 to 1.03)<br>*confirming noninferiority of HF (P < .001)*<br><br>**Cumulative incidence of biochemical failure**<br>HF: 9.9% (95% CI, 7.5 to 12.6)<br>CF: 17.0% (95% CI, 13.8 to 20.5)<br>HF/CF: HR 0.55 (95% CI, 0.39 to 0.78), p < .001<br>**Cumulative incidence of local progression at 12 y**<br>HF: 0.6% (95% CI, 0.2 to 1.7)<br>CF: 4.7% (95% CI, 3.0 to 6.9)<br>HR 0.17 [95% CI, 0.06 to 0.48] *met the noninferiority criterion*<br><br>**12y cumulative incidence of distant metastases**<br>HF: 1.7% (95% CI, 0.8 to 3.2)<br>CF: 1.6% (95% CI, 0.8 to 3.0)<br>HF/CF: HR 1.10 (95% CI, 0.42 to 2.85)<br><br>**Late grade ≥3 GI** | GI/GU adverse events were observed between CF and HF. | • performance bias: high (open-label)<br>• detection bias: unclear (not described)<br>• attrition bias: high (23 patients were excluded (16 CF, 7 HF), no reason given)<br>• reporting bias: low<br>• other bias: low (supported by grants U10CA21661 (RTOG-Ops-Stat), U10CA37422 (CCOP), CA81647 (ATC), U10CA180868 (NRG Oncology Operations), U10CA180822 (NRG Oncology SDMC) from the National Cancer Institute) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | HF: 4.4%<br>CF: 3.2%<br>HF/CF: RR 1.39 (95% CI, 0.75 to 2.55)<br>**Late grade ≥3 GU**<br>HF: 4.2%<br>CF: 3.4%<br>HF/CF: RR 1.26 (95% CI, 0.69 to 2.30) | | |

**Abbreviation**

| | | | |
|---|---|---|---|
| ADT | Androgen Deprivation Therapy | CF | Conventionally Fractionated |
| CI | Confidence Interval | DFS | Disease-Free Survival |
| GI | gastrointestinal | GU | genitourinary |
| HF | Hypofractionated | HR | Hazard Ratio |
| IQR | Interquartile Range | LoE | Level of Evidence |
| MH | Moderately Hypofractionated | mo | month |
| OR | Odds Ratio | OS | Overall Survival |
| PCa | Prostate Cancer | PSA | Prostate-Specific Antigen |
| QoL | Quality of Life | RCT | Randomized Controlled Trial |
| RoB | Risk of Bias | RR | Relative Risk |
| SF | Standard Fractionation | y | years |

## *57. Ist bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils oder bei lokal fortgeschrittenem PCa der fokale intraprostatische Boost + IMRT der Prostata kombiniert mit einer ADT im Vergleich zur alleinigen IMRT der Prostata kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?*

P: Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils oder lokal fortgeschrittenem PCa
I: IMRT + IGRT + ADT + fokaler intraprostatischer Boost
C: IMRT + IGRT + ADT
O: onkologische Ergebnisse sowie Akut- /Spätfolgen

**Zusammenfassung**

*Evidenzgrundlage*

Es konnten im Jahr 2024 keine systematischen Übersichtsarbeiten zur Fragestellung ermittelt werden. Aus der ergänzenden Suche nach RCT (2021-2024) ergaben sich zwei Publikationen einer Phase III Studie (FLAME), in welche 84% der Betroffenen ein hohes Risikoprofil aufwiesen (mittleres Alter 70 Jahre; ADT bei 65%) (1, 2).

*Evidenzbeschreibung*

Im Vergleich der bildgestützten perkutanen Strahlentherapie (IMRT) mit einem fokalen intraprostatischen Boost gegenüber der IMRT allein (beide +/- Androgendeprivation (ADT)) wird für Betroffene mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und intermediären/hohem Risiko bzw. lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom als primärer Endpunkt das biochemische progressionsfreie Überleben berichtet (92% vs. 85%; Differenz: 7% (95% KI 4,2; 9,8); adjustierte HR 0,45 (0,29; 0,71); p = 0,001; Tabelle 15) (1), wobei für sieben der 264 Betroffenen der Interventionsgruppe gegenüber 21 der 271 Betroffenen der Vergleichsgruppe ein regionaler Ausfall angegeben wird; für 11/264 gegenüber 13/271 entfernte Lymphknotenmetastasen, n = 12/264 vs. n = 15/271 Knochenmetastasen sowie n = 2/264 vs. n = 6/271 viszerale Metastasen (2). Für die sekundären Endpunkte werden keine statistisch signifikanten Unterschiede angegeben (1, 2). Als Limitationen benannt werden fehlende Daten in Bezug auf die Sicherheitsendpunkte sowie eine Variabilität der Klassifikation, auf Grund der nach Studienstart veröffentlichten Empfehlungen zu PI-RADS; sowie das pragmatische und praxisorientierte Studiendesign.
Zur Lebensqualität wird kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen berichtet, wobei die Autoren angeben, dass sich die Lebensqualität in Bezug auf urogenitale Symptome im ersten Monat nach Studienbeginn verschlechterte, sich aber innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn in beiden Gruppen verbesserte (Anhang der Originalpublikation) (1). Die Lebensqualität in Bezug auf eine Symptomatik im Darm verschlechterte sich in beiden Gruppen um weniger als 5 Punkte des Messinstruments, die sexuelle Funktion ebenso (bei Betroffenen ohne ergänzende ADT; Anhang der Originalpublikation) (1).

*Tabelle 15 Ergebnisse der bildgestützten perkutanen Strahlentherapie (IMRT) mit einem fokalen intraprostatischen Boost vs. der IMRT allein, beide +/- Androgendeprivation, bei Betroffenen mit lokal begrenztem (hohes Risiko) / fortgeschrittenen Prostatakarzinom (nach (1, 2))*

| **Betrachteter Endpunkt** | **Effektschätzer**<br>**HR (95% KI); p-Wert**<br>**Anzahl unter Risiko (kumulative Ereignisse), n**<br>**Anzahl zensierter Personen, n** |
|---|---|
| **Gesamtüberleben** | aHR 1,26 (0,83; 1,92); p = 0,27<br>(online Anhang der Originalpublikation) |
| **krankheitsspezifisches Überleben** | aHR 0,69 (0,27; 1,79); p = 0,45<br>(online Anhang der Originalpublikation) |
| **progressionsfreies Überleben, biochemisch (zu Jahr 5)** | aHR 0,45 (0,29; 0,71); p = 0,001<br>n = 188/281 (n = 21) vs. n = 182/276 (n = 38)<br>n = 72 vs. n = 56 |
| **progressionsfreies Überleben (zu Jahr 5)** | aHR 0,48 (0,32; 0,74); p = 0,001<br>n = 187/281 (n = 25) vs. n = 180/276 (n = 42)<br>n = 69 vs. n = 54 |
| **Ausfall-freies Überleben, PP (lokal, zu Jahr 5)** | HR 0,33 (0,14; 0,80); p = 0,01<br>n = 184/264 (n = 4) vs. n = 199/271 (n = 9)<br>n = 76 vs. n = 63 |

| **Betrachteter Endpunkt** | **Effektschätzer**<br>**HR (95% KI); p-Wert**<br>**Anzahl unter Risiko (kumulative Ereignisse), n**<br>**Anzahl zensierter Personen, n** |
|---|---|
| **Metastasen-freies Überleben (entfernt, zu Jahr 5)** | aHR 0,72 (0,43; 1,22); p = 0,22<br>n = 194/281 (n = 16) vs. n = 192/276 (n = 25)<br>n = 71 vs. n = 59 |
| **Metastasen-freies Überleben, PP (regional und entfernt, Jahr 5)** | HR 0,56 (95% CI 0.34; 0.91); p = 0.02<br>n = 180/264 (n = 16) vs. n = 187/271 (n = 30)<br>n = 68 vs. n = 54 |
| **Unerwünschte Ereignisse (Langzeit)** | Urogenitaltrakt<br>Grad ≥ 2<br>kumulative Inzidenz 28% vs. 23%; Differenz 5%; p = 0,19<br>Grad ≥ 3<br>kumulative Inzidenz 6% vs. 4%; Differenz 2%; p = 0,22<br>Grad 4<br>n = 1 in der fokal Boost Gruppe, 3 Jahre nach Studienbeginn (künstliche Harnableitung aufgrund schwerer Harninkontinenz) |
| | Gastrointestinaltrakt<br>Grad ≥ 2<br>kumulative Inzidenz 13% vs. 12%; Differenz 0,5%; p = 0,86<br>Grad ≥ 3<br>kumulative Inzidenz 1,4% vs. 1,4%; Differenz 0%; p = 0,99<br>Grad 4<br>n = 0 |
| **Lebensqualität** | Es wird kein statistisch signifikanter Unterschied berichtet.<br>(online Anhang der Originalpublikation) |
| **aHR = adjustierte Hazard Ratio; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; PP = per Protocol (alle übrigen Analysen als ITT – „intention to treat“)**<br>**n = 571 Betroffene gesamt (n = 284 vs. n = 287); ITT: n = 281 vs. n = 276; PP: n = 264 vs. n = 271** | |

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Randomisierte kontrollierte Studien (2021-2024)** | | | | | | | | |
| Groen et al. 2022<br>(2) | randomized controlled trial (phase III)<br>LoE 1-<br>n = 571 patients (n = 264 vs. n = 271)<br>NCT01168479 (FLAME)<br>(secondary analysis) | to analyse the effect of a focal boost to intraprostatic lesions on local failure–free survival and regional + distant metastasis–free survival measured via any type of imaging | patients with intermediate- or high-risk localized prostate cancer<br>predominantly with high-risk (84%)<br>median age 70 years<br>median follow-up 72 months<br>ADT use (65%)<br>imaging: bone scintigraphy (n = 10/95; 11%); CT scan (12/95; 13%); positron emission tomography (PET)/CT (n = 77/95; 81%), including choline (n = 12/95; 13%) and prostate-specific membrane antigen (PSMA; n = 68/95; 72%); and mpMRI (n = 25/95; 26%) | additional boost to the macroscopic tumour of up to 95 Gy during EBRT | standard treatment of 77 Gy to the entire prostate in 35 fractions | <u>local failure– free survival</u><br>HR 0.33 (95% CI 0.14; 0.80); p = 0.01<br>at risk at 5 years (cumulative events)<br>n = 184/264 (n = 4) vs. n = 199/271 (n = 9)<br>cumulative censored<br>n = 76 vs. n = 63<br>at risk at 7 years (c-events)<br>n = 78/264 (n = 7) vs. n = 76/271 (n = 17)<br>cumulative censored<br>n = 176 vs. n = 178<br><br><u>regional + distant metastasis–free survival</u><br>HR 0.56 (95% CI 0.34; 0.91); p = 0.02<br>at risk at 5 years (c-events)<br>n = 180/264 (n = 16) vs. n = 187/271 (n = 30)<br>cumulative censored<br>n = 68 vs. n = 54<br>at risk at 7 years (c-events)<br>n = 76/264 (n = 24) vs. n = 73/271 (n = 42)<br>cumulative censored<br>n = 164 vs. n = 156<br>authors noted that dose-response curves showed that a greater dose to the tumour resulted in lower event rates<br><br><u>prevalence of total clinical failure</u><br>local failure<br>n = 7/264 vs. n = 21/271<br>regional failure | a clear dose-response relation for local failure and local/distant metastatic failure was observed, suggesting that adequate focal dose escalation to intraprostatic lesions prevents undertreatment of the primary tumour, resulting in an improvement of regional + distant metastasis failure | **Selection bias**<br>randomization: low<br>allocation: low<br>**Performance bias**<br>high (blinded for patients; blinding for the investigator was not possible)<br>**Detection bias**<br>unclear<br>**Attrition bias**<br>high* (n = 287 vs. n = 284 randomized;<br>ITT (oncological outcomes outcome) n = 276 vs. n = 281; ITT HQoL n = 278 vs. n = 276;<br>PP n = 271 vs. n = 264)<br>**Reporting bias**<br>low<br>**Other bias**<br>unclear**<br><br>* reasons: i.e. missing outcome data; classification (low risk, nodal disease, concurrent bladder carcinoma)<br>** supported by the Dutch Cancer Society<br><br><u>limitations</u><br>missing toxicity data |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | n = 7/264 vs. n = 22/271<br>distant failure<br>distant lymph node<br>n = 11/264 vs. n = 13/271<br>bone<br>n = 12/264 vs. n = 15/271<br>visceral<br>n = 2/264 vs. n = 6/271 | | PI-RADS recommendations published after start of the study (interobserver variability)<br>Pragmatic, practice-based study design approach<br>distant MFS, OS, and prostate cancer-specific survival (PCSS) have been reported previously |
| Kerkmeijer et al. 2021<br>(1) | randomized controlled trial (phase III)<br>LoE 1-<br>n = 571 patients (n = 284 vs. n = 287)<br>n = 6 patients with low risk excluded from analyses (n = 2 vs. n = 4)<br>PP: n = 19 vs. n = 10 excluded from analyses (did not receive assigned treatment); n = 1 vs. n = 7 excluded from survival analyses | whether focal boosting of the macroscopic visible tumour with external beam radiotherapy increases biochemical disease-free survival in patients with localized prostate cancer | patients with intermediate- and high-risk localized prostate cancer<br>low risk n = 2 (1%) vs. n = 4 (1%); intermediate risk n = 43 (15%) vs. n = 43 (15%); high risk n = 239 (84%) vs. n = 24 (84%)<br>mean age 70 years<br>mean iPSA 15.2-16.3 ng/mL<br>cardiac disease: 52-54%<br>median follow-up 72 months<br>ADT use 65% | EBRT + additional simultaneous integrated focal boost up to 95 Gy in 35 fractions (fractions up to 2.7 Gy) to the intraprostatic lesion visible on multiparametric magnetic resonance imaging | conventionally fractionated EBRT 77 Gy in 35 fractions (fractions of 2.2 Gy) to the entire prostate (standard) | <u>primary</u><br><u>5-year biochemical disease-free survival</u><br>at risk at 5 years (cumulative events<br>n = 188/281 (n = 21) vs. n = 182/276 (n = 38)<br>cumulative censored<br>n = 72 vs. n = 56<br>biochemical disease-free survival<br>92% vs. 85%; difference: 7% (95% CI 4.2; 9.8)<br>aHR 0.45 (95% CI 0.29; 0.71), p = 0.001<br><br><u>secondary</u><br><u>disease-free survival</u><br>at risk at 5 years (c-events)<br>n = 187/281 (n = 25) vs. n = 180/276 (n = 42)<br>cumulative censored<br>n = 69 vs. n = 54<br>aHR 0.48 (95%CI 0.32; 0.74), p = 0.001<br><br><u>distant metastases-free survival</u><br>at risk at 5 years (c-events)<br>n = 194/281 (n = 16) vs. n = 192/276 (n = 25)<br>cumulative censored | addition of a focal boost to the intraprostatic lesion improved biochemical disease-free survival for patients with localized intermediate- and high-risk prostate cancer without impacting toxicity and quality of life<br>focal lesion ablative micro boost in prostate cancer study (FLAME) shows that a high focal boost strategy to improve tumour control while respecting organ at risk dose constraints is effective and safe | **Selection bias**<br>randomization: low<br>allocation: low<br>**Performance bias**<br>high (blinded for patients; blinding for the investigator was not possible)<br>**Detection bias**<br>unclear<br>**Attrition bias**<br>high* (n = 287 vs. n = 284 randomized; ITT (oncological outcomes outcome) n = 276 vs. n = 281; PP n = 271 vs. n = 264)<br>**Reporting bias**<br>low<br>**Other bias**<br>unclear**<br><br>* reasons: i.e. missing outcome data; classification (low risk, nodal disease, concurrent bladder carcinoma)<br>** supported by the Dutch Cancer Society |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (lost to follow-up)<br><br>NCT01168479 (FLAME) | | | | | n = 71 vs. n = 59<br><br>aHR 0.72 (95% CI 0.43; 1.22), p = 0.22<br><br><u>prostate cancer-specific survival</u><br><br>aHR 0.69 (95% CI 0.27; 1.79), p = 0.45<br><br>(online supplement)<br><br><u>overall survival</u><br><br>aHR 1.26 (95%CI 0.83; 1.92), p = 0.27<br><br>(online supplement)<br><br><u>late genitourinary toxicity grade ≥ 2</u><br><br>cumulative incidence<br><br>28% vs. 23%<br><br>Grade ≥ 2<br><br>27.8% vs. 23.0%; difference 4.8% (95% CI -2.3; 12.0), p = 0.19<br><br>Grade ≥ 3<br><br>5.6% vs. 3.5%; difference 2.1 (95% CI -1.3; 5.6), p = 0.22<br><br>n = 1 patient with focal boost developed grade 4 GU toxicity (3 years after treatment; severe urinary incontinence – urinary diversion)<br><br><u>late gastrointestinal toxicity grade ≥ 2</u><br><br>cumulative incidence<br><br>13% vs. 12%<br><br>Grade ≥ 2<br><br>12.7% vs. 12.2%; difference 0.5% (95% CI -5.0; 5.9), p = 0.86<br><br>Grade ≥ 3<br><br>1.4% vs. 1.4%; difference 0 (95% CI -1.9; 2.0), p = 0.99<br><br>no grade 4 GI toxicity | | data supplement, online only<br><br><u>limitations</u><br><br>missing toxicity data<br><br>PI-RADS recommendations published after start of the study (interobserver variability)<br><br>pragmatic and practice-based study design approach<br><br>authors noted that per protocol analyses did not differ from ITT analyses (supplement)<br><br>authors noted that in SR focal boosting with EBRT, low-dose-rate brachytherapy (BT), or high-dose-rate BT were investigated (n = 13 studies)<br><br>Feutron et al. 2018 (3)<br><br>authors discussed same positive effects for intraprostatic boost and whole gland low dose brachytherapy boost, without additionally toxicity and an improvement of moderately hypofractionation by focal dose escalation for high risk as well as the use of hypo fraction for low- and intermediate risk prostate cancer<br><br>late defined as toxicity from 3 months to 5 years |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | <u>health-related quality of life</u><br>authors noted no statistically significant differences in HRQoL (online data supplement)<br>and that urinary HRQoL deteriorated 1 month after treatment and improved within 1 year in both arms<br>bowel HRQoL deteriorated less than five points from baseline in both arms<br>sexual activity never deteriorated > 5 points from baseline for both arms (men without ADT) | | |

**Abbreviation**

| | | | |
|---|---|---|---|
| aHR: | adjusted | BT: | brachytherapy |
| EBRT: | external beam radiotherapy | GI: | gastrointestinal |
| GU: | genitourinary | ITT: | intention to treat |
| PP: | per protocol | | |

**Zusatzinformation**

Aus der systematischen Recherche aus dem Jahr 2024 ging eine Übersichtsarbeit hervor, die nicht eingeschlossen und aufbereitet wurde, u. a. da ein unzureichender Ergebnisbericht vorliegt (keine vergleichenden Ergebnisse; Hintergrundtexte beinhalten eine narrative Zusammenfassung) (4). Die Arbeit berichtet eine Phase III RCT (n = 2 Publikationen aus 2021/2022) sowie sechs Phase II Studien. Die beiden RCT-Publikationen werden oben aus der Suche 2024 berichtet. Ergänzend wurde eine Arbeit ermittelt (Suche in MEDLINE bis 2016), welche zwar die untersuchte Fragestellung betrachtete, allerdings nur Studien mit geringem oder mittlerem LoE (≤2b) fand (n = 22 Publikationen; n = 1.378 Betroffene, Bestrahlung der Prostata und Dosis-Eskalation in Bezug auf intraprostatische Kernbereiche, darunter n = 517 (38%) mit hohem Risikoprofil) (3).
Eine ergänzende Publikation einer RCT (FLAME- Phase III) wird hier ebenfalls als Quellenangabe berichtet, aber nicht separat aufbereitet (5). Zudem eine Analyse aus einer Phase II Studie zum Zusammenhang zwischen intraprostatischen Rezidiven nach Strahlentherapie und der primären Tumorgröße/Lokalisation (PSMA-PET/CT) (6); sowie eine Untersuchung zum intraprostatischen Boost („simultaneous integrated boost – SIB technique“) von 619 Betroffenen, deren Daten retrospektiv ausgewertet wurden (7).

**Literatur**

1. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, Haustermans K, Monninkhof EM, Smeenk RJ, et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021;39(7):787-96.
2. Groen VH, Haustermans K, Pos FJ, Draulans C, Isebaert S, Monninkhof EM, et al. Patterns of Failure Following External Beam Radiotherapy With or Without an Additional Focal Boost in the Randomized Controlled FLAME Trial for Localized Prostate Cancer. Eur Urol. 2022;82(3):252-7.
3. Feutren T, Herrera FG. Prostate irradiation with focal dose escalation to the intraprostatic dominant nodule: a systematic review. Prostate International. 2018;6(3):75-87.
4. Dornisch AM, Zhong AY, Poon DMC, Tree AC, Seibert TM. Focal radiotherapy boost to MR-visible tumor for prostate cancer: a systematic review. World J Urol. 2024;42(1):56.
5. Groen VH, Zuithoff NPA, van Schie M, Monninkhof EM, Kunze-Busch M, de Boer HCJ, et al. Anorectal dose-effect relations for late gastrointestinal toxicity following external beam radiotherapy for prostate cancer in the FLAME trial. Radiother Oncol. 2021;162:98-104.
6. Aizawa R, Otani T, Ogata T, Moribata Y, Kido A, Akamatsu S, et al. Spatial Pattern of Intraprostatic Recurrence after Definitive External-Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer: Implications for Focal Boost to Intraprostatic Dominant Lesion. Adv Radiat Oncol. 2024;9(6):101489.
7. Onal C, Erbay G, Guler OC, Yavas C, Oymak E. Treatment outcomes of simultaneous integrated boost to intraprostatic lesions with external beam radiotherapy in localized prostate cancer patients. Prostate. 2023;83(12):1158-66.

## *58. Ist bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa (N0 im PET-CT) die adjuvante Bestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete zusätzlich zu einer Prostatabestrahlung (IMRT + IGRT) kombiniert mit einer ADT gegenüber einer Prostatabestrahlung (IMRT + IGRT) kombiniert mit einer ADT in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?*

P: Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa (N0 im PET-CT)
I: IMRT + IGRT + ADT + adjuvante Bestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete
C: IMRT + IGRT + ADT
O: onkologische Ergebnisse sowie Akut- /Spätfolgen

**Zusammenfassung**

Es wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen (1, 2), eine untersuchte die gesamte pelvine Bestrahlung gegenüber der Bestrahlung der Prostata (Suche bis Okt 2021; n = 6 RCT, wobei zu den jeweiligen Endpunkten zur Population ohne vorherige radikale Prostatektomie Daten aus n = 1 bis n = 5 Studien berichtet werden), eine weitere berichtet Sicherheitsparameter der ultrafraktionierten Bestrahlung der pelvinen Lymphknoten (Suche bis März 2023), wobei für die zweite keine vergleichenden Daten angegeben werden (n = 16 Studien qualitativ berichtet; darunter n = 7 Studien quantitativ; darunter fanden sich zwei Phase III Studien mit Publikationen aus den Jahren 2022/2023). Beide Studien wurden als indirekte Evidenz klassifiziert: Bei Mohamad et al. 2024 stimmte die Population nicht spezifisch mit der gesuchten Fragestellung überein, bei Wang et al. 2021 wurde die Population nicht genauer spezifiziert (Betroffene mit lokalisiertem Prostatakarzinom); zudem wird die Intervention nicht spezifiziert, wie in der Schlüsselfrage (Mohammad et al 2024: ultrahypofraktionierte pelvine Lymphknotenbestrahlung/Wang et al. 2021: Bestrahlung des gesamten pelvinen Gebiets).
Eine zusätzliche Recherche nach RCT (2021-2024) ergab zwei ergänzende Publikationen einer Studie (POP-RT; Betroffene mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und (sehr) hohem Risikoprofil; N0), zu den primären Ergebnissen der bildgestützten perkutanen Strahlentherapie (moderate Hypofraktionierung) mit zusätzlicher Bestrahlung der pelvinen Gebiete gegenüber der alleinigen Bestrahlung der Prostata nach median 68 Monaten sowie zur Langzeitsicherheitsbeobachtung nach median 75 Monaten (3, 4).

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Systematische Reviews** | | | | | | | | |
| *indirekte Evidenz* | | | | | | | | |
| Mohamad et al. 2024<br>PMID: 37863241<br>(1) | systematic review and meta-analysis<br>LoE 2-<br>n = 16 (qualitative); n = 7 studies (n = 417 men) (quantitative)<br>(n = 2 phase III trials), NCT05613023NCT04384770 compared prostate alone vs. | to evaluate the evidence for ultra-hypo fractionated pelvic nodal irradiation in patients with prostate cancer, with a focus on reported acute and late toxicities | patients with unfavourable intermediate- and high-risk and node-positive prostate cancer<br>median follow-up 3 years<br>mean age 71 years<br>ADT with median duration of 18 months | elective or therapeutic ultra-hypo fractionated pelvic nodal irradiation<br>(median total dose to the pelvic lymph nodes 25 Gy (range, 25-28.5 Gy), with a median of 5 fractions)<br>(prostate received a median dose of 40 Gy (range, 35-47.5 Gy))<br>(n = 2 studies used high-dose rate brachytherapy boost | any other therapy, or there was no control group | <u>acute grade ≥2 gastrointestinal</u><br>8% (95% CI 1%-15%), n = 7 studies (n = 417 men)<br><u>late grade ≥2 gastrointestinal</u><br>13% (95% CI 5%-21%) , n = 5 studies (n = 405 men)<br><u>acute grade ≥2 genitourinary toxicity</u><br>29% (95% CI 18%-41%), n = 7 studies (n = 417 men)<br><u>late grade ≥2 genitourinary toxicity</u><br>29% (95% CI 17%-42%), n = 5 studies (n = 405 men) | ultra-hypo fractionated pelvic nodal irradiation appears to be a safe approach in terms of acute and late genitourinary and gastrointestinal toxicity | AMSTAR-2 critically low<br>(e. g. no list of excluded studies with justification; risk of bias was assessed, but not discussed in relation to results/ interpretation, publication bias was not assessed)<br><u>quality assessment</u><br>National Institutes of Health tools for noncontrolled before and after (single arm) clinical trials and single-arm observational studies<br>good quality with low risk of bias |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | both (prostate and pelvic nodes)<br>(search until March 2023)<br>PROSPERO CRD42023416756 | | | (15 Gy, single fraction) to the prostate after 25 Gy in 5 fractions delivered to the prostate and the pelvis) | | exploratory outcomes were local recurrence, pelvic recurrence, distant metastasis, and biochemical relapse | | heterogeneity was reported |
| Wang et al. 2021<br>PMID: 35155197<br>(2) | systematic review and meta-analysis<br>LoE 1- (RCT), BFFS, PFS, DMFS, GU toxicity (late)<br>LoE 2- (cohort studies with comparator), OS, GI (acute/late) and GU (acute) toxicity<br>randomized controlled trial (n = 6) and cohort studies (n = 10), n = 10,212 (n = 3,393 vs. n = 6,819)<br>(search until Oct 2021)<br>PROSPERO CRD 42021254752 | data on efficacy and toxicity of WPRT vs. PORT for localized prostate cancer were extracted for quality assessment and meta-analysis to quantify the effect of WPRT on BFFS, PFS and DMFS, OS, gastrointestinal (GI) toxicity, and GU toxicity compared with PORT | localized prostate cancer<br>n = 7 studies with prior radical prostatectomy (RP)<br>median follow-up 64.8 months (efficacy), 5.5 months (toxicity) | whole pelvic radiotherapy (WPRT) | prostate-only radiotherapy (PORT) | <u>biochemical failure-free survival (at 5 years), n</u> = 6 studies (n = 3,795 patients), total<br>without RP:<br>HR 0.23 (CI 0.10; 0.52), p < 0.001, n = 1 RCT<br><u>progression-free survival,</u> n = 4 studies (n = 3,278 patients)<br>without RP:<br>HR 0.85 (CI 0.73; 0.98), p = 0.03, n = 3 RCT<br><u>distant metastasis-free survival,</u> n = 3 studies (n = 3,237 patients)<br>without RP:<br>HR 0.35 (CI 0.15; 0.82), p = 0.02, n = 1 RCT<br><u>overall survival, n</u> = 3 studies (n = 4,099 patients)<br>without RP:<br>HR 0.93 (CI 0.75; 1.15), p = 0.50, n = 2 studies<br><u>gastrointestinal toxicity</u><br>acute: n = 8 studies<br>without RP: | meta-analysis demonstrates that WPRT can significantly improve 5-year BFFS and PFS for localized prostate cancer than PORT, but the increased risk of G2+ acute and late GI toxicity must be considered | AMSTAR-2 critically low (e. g. no list of excluded studies with justification; risk of bias was assessed, but not discussed in relation to results/ interpretation)<br>in accordance to PRISMA<br><u>quality assessment</u><br>Cochrane Risk of Bias Tool<br>Newcastle-Ottawa Scale<br>most evidence was of moderate to good quality (RCT)<br>observational studies were rated as low to moderate risk of bias<br>subgroup and sensitivity analyses were performed<br>authors noted that ADT and prostatectomy were influencing factors on survival rates, as well as radiation dose, radiotherapy technology, and the extent of radiotherapy pelvic lymph node coverage |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | grade 2 or worse (G2+) acute GI<br>RR 1.75 (CI 1.41; 2.18), p < 0.001, n = 5 studies<br>late: n = 6 studies<br>without RP:<br>late G2+ GI toxicity<br>RR 2.19 (CI 1.47; 3.27), p < 0.001, n = 4 studies<br><br><u>genitourinary toxicity</u><br>acute: n = 8 studies<br>without RP:<br>G2+ acute GU toxicity<br>RR 1.06 (CI 0.91; 1.25), p = 0.43, n = 5 studies<br>late: n = 7 studies<br>without RP:<br>G2+ late GU toxicity<br>RR 1.33 (CI 0.83; 2.13, p = 0.23, n = 5 RCT | | |
| **RCT (2021-2024)** | | | | | | | | |
| Maitre et al. 2024<br>(4) | randomized controlled trial (phase III)<br>LoE 1-<br>updated late urinary adverse effects and bladder dose-effect<br>available for n = 193 of 224 patients (n = 97 vs. n = 96) | detailed update of cumulative late urinary toxicity and patient-reported QOL with a focus on individual urinary symptoms within the POP-RT trial | high or very high risk prostate cancer, node-negative<br>(nodal risk ≥ 20%)<br>locally advanced (≥T3a): 79%<br>prior transurethral resection of prostate (TURP): 29% | image guided radiation to the prostate (IGRT) - moderately hypo fractionated dose<br>whole Pelvis (66-68 Gray (Gy) in 25 fractions for the prostate primary planning target volume (PTV) and 50 Gy in 25 fractions to nodal region below the aortic bifurcation) | image guided radiation to the prostate (IGRT) - moderately hypo fractionated dose<br>prostate only (66-68 Gray (Gy) in 25 fractions for the prostate PTV | <u>cumulative late urinary adverse events grade 3 toxicity</u><br>n = 9 (n = 5 vs. n = 4)<br>5.2% vs 4.1%, p = 0.49<br><br><u>cumulative late urinary adverse events grade 2 toxicity</u><br>n = 52 (n = 30 vs. n = 22)<br>31.3% vs. 22.7% p = 0.12<br>no grade 4 GU adverse event<br><br><u>long-term patient-reported urinary QOL score</u> | during long-term follow-up, whole pelvic radiation therapy resulted in low (~5%) and similar grade 3 cumulative urinary toxicity as prostate-only radiation therapy<br>long-term patient-reported QOL scores were similar | **Selection bias**<br>randomization: low<br>allocation: low<br>**Performance bias**<br>high (open-label)<br>**Detection bias**<br>unclear (independent institutional data and safety monitoring committee)<br>**Attrition bias**<br>high (n = 193/222 with follow-up data)<br>**Reporting bias** |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NCT02302105 (POP-RT) | | median age 66 years<br>median follow-up 75 months | | | authors noted no clinically significant difference between mean QOL scores (PR-25) (Fig 3A/B)<br>mean urinary QOL (Symptom) score between 15 and 30<br>(0 to 100 linear scale; difference of ≥10 points between the mean QOL scores was considered clinically significant) | no causative factors affecting the late urinary toxicity were identified | low<br>**Other bias**<br>unclear<br>(supported by intramural funding from Tata Memorial Centre and the Terry Fox Foundation)<br>limitations in study design reported<br>protocol was prior published |
| Murthy et al. 2021<br>(3) | randomized controlled trial (phase III)<br>LoE 1-<br>long-term clinical outcomes<br>n = 224 (n = 110 vs. n = 114)<br>(n = 110 vs. n = 112 analysed)<br>NCT02302105 (POP-RT) | clinical outcomes of a randomized trial comparing prophylactic whole-pelvic nodal radiotherapy to prostate-only radiotherapy in high-risk prostate cancer<br>(dose-escalated and moderately hypo fractionated radiotherapy) | high or very high risk prostate cancer, node-negative<br>(nodal risk ≥ 20%)<br>clinical stage T1-T3a with Gleason 8-10 and any PSA<br>Gleason 7 with PSA > 15 ng/mL,<br>Gleason 6 with PSA > 30 ng/mL;<br>or stage T3b-T4a with any GS and any PSA<br>(80% with T3b or T4)<br>estimated life expectancy of at least 5 years<br>median age 66 years<br>median PSA 28.2 ng/mL | image guided radiation to the prostate (IGRT) - moderately hypo fractionated dose<br>whole Pelvis (66-68 Gray (Gy) in 25 fractions for the prostate primary planning target volume (PTV) and 50 Gy in 25 fractions to nodal region below the aortic bifurcation) | image guided radiation to the prostate (IGRT) - moderately hypo fractionated dose<br>prostate only (66-68 Gray (Gy) in 25 fractions for the prostate PTV | <u>primary</u><br><u>5-year biochemical failure-free survival (BFFS)</u><br>biochemical failure<br>n = 36 (n = 7 vs. n = 29)<br>cumulative incidence<br>5% vs. 19%<br>biochemical failure free survival<br>95.0% (95% CI 88.4; 97.9) vs. 81.2% (95% CI 71.6; 87.8)<br>HR 0.23 (95% CI 0.10; 0.52), p < 0.0001<br><br><u>secondary</u><br><u>5-year disease-free survival (DFS) – recurrence or death</u><br>cancer-specific recurrence/death<br>n = 51 (n = 15 vs. n = 36)<br>disease-free survival<br>89.5% (95% CI 81.9; 94.1) vs. 77.2% (95% CI 67.6; 84.3)<br>HR 0.40 (95% CI 0.22; 0.73); p = 0.002<br><br><u>5-year overall survival (OS)</u> | prophylactic pelvic irradiation for high-risk, locally advanced prostate cancer improved BFFS and DFS as compared with PORT, but OS did not appear to differ<br><br>long-term outcomes of the ongoing trials awaited | **Selection bias**<br>randomization: low<br>allocation: low<br>**Performance bias**<br>high (open-label)<br>**Detection bias**<br>unclear (independent institutional data and safety monitoring committee)<br>**Attrition bias**<br>low<br>**Reporting bias**<br>low<br>**Other bias**<br>unclear<br>(supported by intramural funding from Tata Memorial Centre and the Terry Fox Foundation)<br><br>limitations of study design were reported<br>(i.e. choice of primary endpoint; DFS probably more acceptable to practice; brachytherapy was documented as important component of local treatment |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | median follow up 68 months | | | death<br>n = 24 (n = 11 vs. n = 13)<br>overall survival<br>92.5% (95% CI 85.6; 96.2) vs. 90.8% (95% CI 83.5; 94.9)<br>HR 0.92 (95% CI 0.41; 2.05); p = 0.83<br><br><u>5-year distant metastasis (outside the pelvis) free survival</u><br>distant metastasis<br>n = 27 (n = 7 vs. n = 20)<br>distant metastasis-free survival<br>95.0% (95% CI 88.4; 97.9) vs. 87.9% (95% CI 79.0; 93.2)<br>HR 0.35 (95% CI 0.15; 0.82); p = 0.01<br><br><u>late bowel and bladder toxicities (68 months)</u><br>cumulative grade ≥ II late GU toxicity<br>20.0% vs. 8.9%, p = 0.02<br>Grade II n = 20 (18.2%) vs. n = 8 (7.1%)<br>Grade III n = 2 (1.8%) vs. n = 2 (1.8%)<br>cumulative grade ≥ II late GI toxicity<br>8.2% vs. 4.5% p = 0.28)<br>Grade II n = 7 (6.4%) vs. n = 5 (4.5%)<br>Grade III n = 2 (1.8%) vs. n = 0 (0%)<br>no grade IV GU or GI toxicity was observed | | for dose escalation (not used in this trial))<br>protocol was prior published<br>secondary outcomes of acute toxicities and patient-reported quality of life (QOL) have been reported previously<br><br>(authors noted n = 3 ongoing trials, probably published within the next 5-15 years: RTOG 0924 (NCT01368588), Pivotal Boost (ISRCTN80146950), GETUGAFU-23 (NCT01952223)) |

**Abbreviation**

| | | | |
|---|---|---|---|
| BFFS: | biochemical failure-free survival | DMFS: | distant metastasis-free survival |
| GI: | gastrointestinal | GU: | genitourinary |
| IGRT: | image guided radiation to the prostate | OS: | survival overall |
| PFS: | progression free survival | PORT: | prostate-only radiotherapy |
| QOL: | quality of life | RP: | radical prostatectomy |
| WPRT: | whole pelvic radiotherapy | | |

**AMSTAR-2 rating**

(overall confidence in the results) – citation: *Shea at al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.*

**high:** no or one non-critical weakness (SR provides an accurate and comprehensive summary of available studies)

**moderate:** more than one non-critical weakness (SR has more than one weakness but no critical flaws; provide an accurate summary of available studies)

**low:** one critical flaw with or without non-critical weaknesses (SR has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of available studies)

**critically low:** more than one critical flaw with or without non-critical weaknesses (SR has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of available studies)

(**critical flaw categories** of AMSTAR-2 (short version): 2 (prior established methods; justification of significant protocol deviations); 4 (comprehensive literature search); 7 (list of excluded studies with justification); 9 (satisfactory technique for assessing risk of bias); 11 (appropriate methods for meta-analysis); 13 (accounting for risk of bias when discussing and interpreting results); 15 (adequate investigation of publication bias and discussing the impact))

**Zusatzinformation**

Als interessante ergänzende Quellen wurden drei Übersichtsarbeiten zum Risiko einer sekundären Krebserkrankung nach Bestrahlung der pelvinen Gebiete ermittelt, welche nicht eingeschlossen und extrahiert wurden (5-7). Zwei ergänzende Publikationen randomisierter kontrollierter Studien berichten über die Ergebnisse der adjuvanten Strahlentherapie (mit/ohne pelvine (Teil-)Bestrahlung nach Prostatektomie; N0/Nx (SSPORT) oder pN1 (PROPER)) (8, 9). Eine Datenbankenanalyse verglich zudem Betroffene mit ungünstigem intermediären (35-52%) oder (sehr) hohen Risikoprofil ((29-45%) 19-20%) (mittleres Alter 70 Jahre; cT2a 62-69%, T2b-T2c 22-24%, T2 NOS 3-4%, T3 6-10%) in Bezug auf die perkutane Strahlentherapie der Prostata (EBRT+/-Androgendeprivation (72-86.4 Gy)) und einer gesamten pelvinen Bestrahlung (40–50.4 Gy, n = 15.175 Männer) gegenüber der alleinigen Bestrahlung der Prostata (n = 13.549 Männer) (10).

**Literatur**

1. Mohamad O, Zamboglou C, Zilli T, Murthy V, Aebersold DM, Loblaw A, et al. Safety of Ultrahypofractionated Pelvic Nodal Irradiation in the Definitive Management of Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024;118(4):998-1010.
2. Wang S, Tang W, Luo H, Jin F, Wang Y. Efficacy and Toxicity of Whole Pelvic Radiotherapy Versus Prostate-Only Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. 2021;11:796907.
3. Murthy V, Maitre P, Kannan S, Panigrahi G, Krishnatry R, Bakshi G, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2021;39(11):1234-42.
4. Maitre P, Maheshwari G, Sarkar J, Singh P, Kannan S, Dutta S, et al. Late Urinary Toxicity and Quality of Life With Pelvic Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer: Dose-Effect Relations in the POP-RT Randomized Phase 3 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024;28:28.
5. Biran A, Bolnykh I, Rimmer B, Cunliffe A, Durrant L, Hancock J, et al. A Systematic Review of Population-Based Studies of Chronic Bowel Symptoms in Cancer Survivors following Pelvic Radiotherapy. Cancers (Basel). 2023;15(16):09.
6. Nugent TS, Low EZ, Fahy MR, Donlon NE, McCormick PH, Mehigan BJ, et al. Prostate radiotherapy and the risk of secondary rectal cancer-a meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2022;37(2):437-47.
7. Rombouts AJM, Hugen N, van Beek JJP, Poortmans PMP, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Does pelvic radiation increase rectal cancer incidence? - A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2018;68:136-44.
8. Fonteyne V, Van Praet C, Ost P, Van Bruwaene S, Liefhooghe N, Berghen C, et al. Evaluating the Impact of Prostate Only Versus Pelvic Radiotherapy for Pathological Node-positive Prostate Cancer: First Results from the Multicenter Phase 3 PROPER Trial. Eur Urol Focus. 2023;9(2):317-24.
9. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, Gomella LG, Low DA, Bruner DW, et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. Lancet. 2022;399(10338):1886-901.
10. Andruska N, Fischer-Valuck BW, Waters M, Juarez Diaz E, Agabalogun T, Kim EH, et al. Survival Outcomes in Men with Unfavorable Intermediate-Risk and High-Risk Prostate Cancer Treated with Prostate-Only versus Whole Pelvic Radiation Therapy. J Urol. 2022;207(6):1227-35.

### *59. Ist die ADT + Abirateron kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) gegenüber einer ADT kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) für Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom (Nx/N0 M0) mit 2 oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?*

P: Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom (Nx/N0 M0) mit 2 oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5)
I: IMRT + IGRT + ADT + Abirateron
C: IMRT + IGRT + ADT
O: onkologische Ergebnisse sowie Akut- /Spätfolgen

### *60. Ist die ADT + Abirateron kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) gegenüber einer ADT kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) für Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom cN1 M0 (nach EAU Klassifikation) mit 2 oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen sowie in Bezug die Akut- und Spätfolgen gleichwertig?*

P: Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom cN1 M0 (nach EAU Klassifikation) mit 2 oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5)
I: IMRT + IGRT + ADT + Abirateron
C: IMRT + IGRT + ADT
O: onkologische Ergebnisse sowie Akut- /Spätfolgen

**Evidenzgrundlage**

Es konnte im Jahr 2024 keine systematische Übersichtsarbeit zu den Fragestellungen ermittelt werden. Eine ergänzende RCT-Suche (2021-2024) erbrachte keinen Einschluss für die gesuchten Fragestellungen. Eine ergänzende Publikation zu Ergebnissen aus einer randomisierten kontrollierten Studie (STAMPEDE) mit entsprechenden Limitationen wird an dieser Stelle angefügt (1). Es handelt sich um eine Sekundäranalyse der Studie zu zwei Unterstudien(armen) für Betroffene mit fortgeschrittenem, nicht-metastasierten (M0) Prostatakarzinom unterschiedlicher Risikoklassifikation (N0 mit hohem Risiko oder N1). Die gemeinsame Analyse war zu Studienbeginn nicht im Studienprotokoll geplant. Die Kontrollgruppenpatienten erhielten als Standard eine Androgendeprivation (ADT) über drei Jahre, wobei eine perkutane Strahlentherapie geplant/vorgesehen war für Betroffene mit negativem Lymphknotenbefund (N0) sowie geplant/empfohlen bei positivem Befund (N1). Die Interventionsgruppe erhielt eine Kombinationstherapie aus ADT und Abirateron/Prednisolon (hier berichtet) oder ADT und Abirateron/Prednisolon und Enzalutamid (Ergebnisse hier nicht berichtet), wobei die Voraussetzungen einer perkutanen Strahlentherapie dem Standard entsprachen (1).
Da das Design dieser Publikation keiner klassischen systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse entspricht, kann keine Bewertung der Arbeit mit AMSTAR-2 erfolgen. Eine Risk-of-Bias Bewertung der Studie nach dem beschriebenen Studienprotokoll führt zu der Einschätzung eines hohen Risikos (u. a. offenes Design; geplante Strahlentherapie (nur) als Stratifizierungsfaktor; Fallzahlschätzung für die zuvor geplanten Einzelstudien und präspezifizierten Endpunkte, nicht für die Gruppe der Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom – zusammengeführte Analyse nach Protokollanpassung). Damit sind entsprechende Limitationen der Ergebnisinterpretation, der Präzision (u. a. Breite der Konfidenzintervalle) und Übertragbarkeit zu beachten (das Studienprotokoll wurde im Verlauf angepasst, u. a. die Zusammenführung der Betroffenen mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom aus zwei Studien(armen), eine verlängerte Nachbeobachtung, Anpassung der primären Endpunkte (Gesamtüberleben in Metastasen-freies Überleben)).

**Evidenzbeschreibung**

Die Autoren fassten in ihren Analysen neue Daten aus zwei randomisierten kontrollierten Studien(armen) (Phase 3) zusammen; wobei für die gesuchten Fragestellungen (fünf und sechs) 914 Betroffene mit fortgeschrittenem, nicht metastasierten (M0) Prostatakarzinom (mittleres Alter 68 Jahre; mittlere Nachbeobachtung 72 Monate) von Relevanz sind, welche der von den Autoren benannten Abirateron-Studie zugeordnet sind (1). Einen negativen Lymphknotenbefund (N0) wiesen 253 der 459 (55%) Betroffenen der Interventionsgruppe (Kombination mit Abirateron) gegenüber 256 der 455 (56%) Betroffenen der Kontrollgruppe auf; einen positiven Lymphknotenbefund (N1) 181/459 (39%) gegenüber 187/455 (41%). Eine perkutane Strahlentherapie als Standardtherapie erhielten 81% (n = 372/459) gegenüber 82% (n = 372/455), wobei die perkutane Strahlentherapie als Stratifizierungsfaktor der Randomisierung galt und allgemein für das Stadium N0 geplant/vorgesehen und N1 geplant/empfohlen wurde (1).
Für diese Untergruppe der Studie (Abirateron-Studie) wird primär ein Metastasen-freies Überleben zugunsten der Interventionsgruppe berichtet, mit einer Hazard Ratio von 0,54 (95% KI 0,43; 0,68); p < 0,0001 (Ereignisse: n = 111/459 vs. n = 183/455). Als sekundäre Endpunkte beschrieben werden das Gesamtüberleben (HR 0,63 (95% KI 0,48; 0,82); p = 0,0005; Todesfälle: n = 95/459 vs. n = 142/455), das krankheitsspezifische Überleben (HR 0,52 (95% KI 0,36; 0,75); p-Wert nicht berichtet – Anhang der Originalpublikation Seite 13; Ereignisse: n = 48/459 vs. n = 86/455) das ausfallsfreie Überleben (HR 0,39 (95% KI 0,31; 0,49); p-Wert nicht berichtet – Anhang der Originalpublikation Seite 14; Ereignisse: n = 120/459 vs. n = 227/455 sowie das progressionsfreie Überleben (HR 0,43 (95% KI 0,33; 0,56); p-Wert nicht berichtet – Anhang der Originalpublikation Seite 13; Ereignisse: n = 84/459 vs. n = 166/455) (1). Als Sicherheitsparameter werden u. a. unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder höher nach zwei Jahren beschrieben (37% (n = 169/451) vs. 29% (n = 130/455)), wobei am häufigsten die sexuelle Dysfunktion (n = 41/451 (9%) vs. n = 48 (11%)), eine Hypertonie (n = 23 (5%) vs. n = 6 (1%)) sowie erhöhte Aspartattransaminasen (n = 23 (5%) vs. n = 0) angegeben werden; unerwünschte Ereignisse des Grades 5 werde mit 3 Fällen (1%) gegenüber einem Fall (0%) berichtet (1).

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **RCT** | | | | |
| Attard et a. 2022<br><br>(1) | meta-analysis<br><br>(of two studies from STAMPEDE; NCT00268476)<br><br>**LoE 1-**<br><br>n = 5,488 patients (total)<br><br>n = 1,974 non-metastatic men<br><br>n = 744/1,974 (39%) node positive<br><br>n = 1,684/ 1,974 (85%) planned rate of use of local radiotherapy (99% for node-negative patients; 71% for node-positive patients)<br><br><u>table reported results for:</u> | meta-analysis methods to pool new data from two randomised controlled phase 3 trials conducted in the Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE, MRC-PR08) platform that, using a multi-arm, multistage (MAMS) protocol, randomised non-metastatic patients between ADT and ADT with abiraterone and prednisolone or ADT and ADT with abiraterone, prednisolone, and enzalutamide<br><br>primary outcome selected for this meta-analysis was metastasis-free survival after the intermediate clinical endpoints for prostate cancer | patients with advanced prostate cancer<br><br>(stratified by the presence or absence of distant metastases on conventional imaging (whole-body bone scintigraphy or equivalent, CT or MRI of the pelvis, abdomen, and chest, and a chest x-ray if the chest was omitted)<br><br>WHO performance status 0–2<br><br>node positive or, if node negative, were either high risk or relapsing with high-risk features<br><br>median age 68 years<br><br>median PSA 34 ng/mL<br><br>comorbidity<br><br>hypertension n = 193/459 (42%) vs. n = 199/455 (44%) | ADT + Abiraterone/ Prednisolone<br><br>(combination therapy of abiraterone trial)<br><br>*(or*<br><br>*ADT + Abiraterone/ Prednisolone + Enzalutamide*<br><br>*(combination therapy of abiraterone and enzalutamide trial) – not reported within this table)*<br><br>radiotherapy was mandated after randomization for node-negative patients and encouraged for node-positive disease | ADT for 3 years (standard of care)<br><br>radiotherapy was mandated after randomization for node-negative patients and encouraged for node-positive disease | (subgroup analysis abiraterone trial, defined by randomisation stratification factors)<br><br><u>primary</u><br><br><u>metastasis-free-survival</u><br><br>n = 111/459 vs. n = 183/455<br><br>HR 0.54 (95% CI 0.43; 0.68), p<0.0001<br><br>metastasis events: n = 294<br><br>deaths: n = 237<br><br><u>secondary</u><br><br><u>overall survival</u><br><br>n = 95/459 vs. n = 142/455<br><br>HR 0.63 (95% CI 0.48; 0.82), p=0.0005<br><br><u>prostate cancer-specific survival</u><br><br>n = 48/459 vs. n = 86/455<br><br>HR 0.52 (95% CI 0.36; 0.75)<br><br>(appendix p 13)<br><br><u>failure-free survival</u><br><br>n = 120/459 vs. n = 227/455<br><br>HR 0.39 (95% CI 0.31; 0.49)<br><br>(appendix p 14)<br><br><u>progression-free-survival</u><br><br>n = 84/459 vs. n = 166/455 | among men with high-risk non-metastatic prostate cancer, combination therapy is associated with significantly higher rates of metastasis-free survival compared with ADT alone<br><br>2 years of abiraterone and prednisolone added to ADT and, if indicated, radiotherapy should be considered a new standard treatment for non-metastatic prostate cancer with high-risk features | (AMSTAR-II not applicable: no systematic review, no prespecified meta-analyses; protocol amendment of STAMPEDE and pooled analyses of summarized populations from two study arms)<br><br>**Selection bias**<br><br>randomization: low*<br><br>allocation: low<br><br>**Performance bias**<br><br>high<br><br>(open-label; masking impracticable)<br><br>**Detection Bias**<br><br>unclear<br><br>**Attrition bias**<br><br>low<br><br>**Reporting bias**<br><br>low<br><br>**Other Bias**<br><br>high*/**<br><br>*1:1 randomization; minimisation, stratification according to i. e. “planned use of prostate radiotherapy (yes or no)” (radiotherapy mandated after randomization)<br><br>**sample size calculation for each trial separately; analyses in combination |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n = 914 non-metastatic men** allocated to abiraterone trial (n = 459 (efficacy)/ 451 (safety) vs. n = 455)<br><br>_____<br><br>*results for the following population arms of the study were not reported within this table:*<br><br>*(n = 1,060 non-metastatic patients allocated to abiraterone and enzalutamide trial;*<br><br>*n = 1,919 metastatic patients*<br><br>*(n = 1,375 metastatic and n = 220 non-metastatic allocated to other trials))*<br><br>_____ | (ICECaP) consortium showed this measure was a surrogate of overall survival in non-metastatic patients | median follow-up 72 months (abiraterone trial)<br><br>N0:<br><br>n = 253/459 (55%) vs. n = 256/455 (56%)<br><br>N1:<br><br>n = 181/459 (39%) vs. n = 187/455 (41%)<br><br>**local radiotherapy as standard of care:**<br><br>**n = 372/459 (81%) vs. n = 372/455 (82%)** | | | HR 0.43 (95% CI 0.33; 0.56)<br><br>(appendix p 13)<br><br><u>toxicity and adverse events</u><br><br>grade 3 or worse adverse events (at 24 months)<br><br>n = 169/451 (37%) vs. n = 130/455 (29%)<br><br>most common: erectile dysfunction (n = 41/451 (9%) vs. n = 48 (11%)), hypertension (n = 23 (5%) vs. n = 6 (1%)), increased aspartate transaminase (n = 23 (5%) vs. n = 0)<br><br>grade 5 adverse events<br><br>n = 3 (1%) vs. n = 0 (0%) | | of both trials separately for non-metastatic and metastatic disease |

**Zusatzinformation**
Zur Fragestellung sechs wird ein Scoping-Review an dieser Stelle als ergänzende Quelle aufgeführt (Suche in MEDLINE bis Dezember 2022; Einschluss von insgesamt n = 27 Publikationen (n = 7 RCT; die übrigen sind Beobachtungs- bzw. retrospektive Studien); RCT zu den folgenden Vergleichen berichtet: cN1M0: ADT (immediate) vs. ADT (delayed), EBRT + goserelin vs. RT

alone, abiraterone + prednisolone + ADT vs. ADT, abiraterone + prednisolone + enzalutamide + ADT vs. ADT / pN+: ADT (immediate) vs. ADT (deferred), RT (prostate only) vs. RT (whole pelvis), docetaxel vs. surveillance); dieser wurde nicht eingeschlossen und extrahiert, da der untersuchte Vergleich nicht berichtet wird (2).
Eine ergänzende Publikation einer RCT (NCT01957436 – PEACE 1, „open-label“) wird als Zusatzinformation zur Fragestellung sechs aufgeführt, hier wurden Betroffene (medianes Alter 66-67 Jahre; ECOG 0: 70-71%; ECOG 1-2: 29-30%; T1: 4%, T2: 16-19%, T3: 51-53%, T4: 17%, Tx: 8-9%; N1: 55-57%, N0: 30-33%, Nx: 12-13%; Gleason Score ≤ 7: 25%, 8-10: 75%, ohne Angabe: 2%) mit neu diagnostizierten Metastasen (Knochenscan, CT oder MRT), v. a. im Knochen (81%) untersucht (weitere: Lymphknotenmetastasen 8%, viszerale Metastasen: 11%; PSA Minimum: 0,50 ng/mL ) – „de novo mCSPC: de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer“. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1:1 zur Standardtherapie (SOC = Androgendeprivation (ADT) mit/ohne Docetaxel), SOC plus Strahlentherapie, SOC plus Abirateron und Prednisolon oder SOC plus Strahlentherapie und Abirateron und Prednisolon (n = 1.173 gesamt; n = 296 vs. n = 293 vs. n = 292 vs. n = 291 / mit n = 462 Betroffenen und alleiniger ADT sowie n = 710 Betroffenen und ADT plus Docetaxel) (3).
Die Autoren der RCT-Publikation geben an, dass die Fallzahlschätzung der Studie angepasst wurde, u. a. auf Grund der veränderten Vorgaben für die Standardtherapie (SOC) auf Basis der Ergebnisse zweier weiterer Studien aus dem Jahr 2017 (LATITUDE, STAMPEDE) (3). Sensitivitätsanalysen ergaben laut den Autoren in der Gesamtpopulation keine Interaktion zwischen Abirateron und der Strahlentherapie für das progressions-freie Überleben (p = 0,64), das Gesamtüberleben (p = 0,86) sowie das krankheitsspezifische und kastrationsresistente Überleben (p = 0,54 und p = 0,56) (3). Es wird angegeben, dass die Studie noch nicht beendet ist und zukünftige Ergebnisse, insbesondere zum progressions-freien sowie Gesamtüberleben erwartet werden (3). Die Studie wurde bereits in der letzten Leitlinienversion in einer systematischen Suche gefunden und die Evidenz aufbereitet. Es ergab sich dabei ein LoE von 1- (Gesamtpopulation) bzw. 2+ (Docetaxel-Population).

**Literatur**
1. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. Lancet (london, england). 2022;399(10323):447-60.
2. Zuur LG, de Barros HA, van der Mijn KJC, Vis AN, Bergman AM, Pos FJ, et al. Treating Primary Node-Positive Prostate Cancer: A Scoping Review of Available Treatment Options. Cancers (Basel). 2023;15(11):29.
3. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. Lancet (london, england). 2022;399(10336):1695-707.

*61. Ist die Adjuvante Strahlentherapie (RT) bei Risikofaktoren (ISUP 4-5, R1/Ro, PT3-4) nach radikaler Prostatektomie (RP) (PSA nicht messbar) im Vergleich zu einer frühen Salvage-RT (PSA<0,5 ng/ml) in Bezug auf das onkologische Ergebnis überlegen und in Bezug auf die Akut- Spätfolgen zumindest gleichwertig)?*

P: Patienten mit Risikofaktoren (ISUP 4-5, R1/Ro, PT3-4) nach RP (PSA nicht messbar)
I: adjuvante Strahlentherapie
C: einer frühen Salvage-RT (PSA<0,5 ng/ml)
O: onkologische Ergebnisse sowie Akut-/Spätfolgen

**Zusammenfassung**
*Evidenzgrundlage*
Die systematische Recherche zur Leitlinie aus dem Jahr 2020 wurde im Jahr 2024 aktualisiert und ergab keine ergänzenden systematischen Übersichtsarbeiten für den Suchzeitraum 2020-2024. Eine ergänzende Literatursuche für 2024 nach RCT wurde durchgeführt, welche Langzeitdaten zu RADICALS-RT hervorbrachte (1).

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **RCTs (2024)** | | | | |
| Parker, 2024<br>PMID: 38583574<br>(1) | open-label, randomised controlled trial, phase 3<br><br>LoE 1-<br><br>n = 1,396 men (n = 699 vs. n = 697), recruited over 9 years<br><br>NCT00541047, (RADICALS-RT) | RADICALS-RT compared efficacy and safety of adjuvant RT versus an observation policy with salvage RT for prostate-specific antigen (PSA) failure | patients with non-metastatic adenocarcinoma of the prostate, undergone radical prostatectomy, post-operative PSA≤0.2 ng/ml, with ≥1 risk factor (pT3/4, Gleason 7-10, positive margins, preoperative PSA ≥10 ng/ml)<br><br>median age 65 years<br>median follow-up was 7.8 years | adjuvant RT | observation policy with salvage RT for PSA failure (PSA ≥0.1 ng/ml or three consecutive rises) | <u>overall survival</u><br>n = 109/1396 deaths<br>n = 52 (7.5%) vs. n = 57 (8.2%)<br>HR 0.980 (95% CI 0.667-1.440), p = 0.917<br>10-years survival<br>87.6% vs. 87.4%<br><br><u>prostate-cancer specific mortality</u><br>n = 17 deaths (PCa)<br>n = 4 vs. n = 13<br>HR 0.330 (95% CI 0.107; 1.023), P = 0.044<br>10-years event-free for deaths due to PCa<br>99.2% vs. 97.1%<br><br><u>freedom-from-distant-metastasis</u><br>events:<br>n = 80/1396 (6%) | long-term results from RADICALS-RT confirm adjuvant RT after radical prostatectomy increases the risk of urinary and bowel morbidity, but does not meaningfully improve disease control<br>an observation policy with salvage RT for PSA failure should be the current standard after radical prostatectomy | assessment from 2020 – Evidenzbericht Version 6.1 S. 291<br>**Selection bias**<br>randomization: low<br>concealment and unpredictability: low<br>**Performance bias**<br>blinding of participants and staff: high*<br>**Detection bias**<br>blinding of evaluation: unclear*<br>**Attrition bias**<br>lost to follow-up: unclear**<br>ITT-analysis: low<br>**Reporting bias**<br>selective result presentation: low<br>**Other bias**<br>conflict of interest/ sponsoring: unclear*** |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | n = 32 (4.6%) vs. n = 48 (6.9%)<br>(metastasis (no PCa death): n = 63<br>n = 28 vs. n = 35<br>prostate cancer deaths: n = 17<br>n = 4 vs. n = 13)<br>HR 0.681 (95% CI 0.432; 1.072), p = 0.095<br>10-years freedom-from-distant-metastasis:<br>92.7% vs. 89.6%<br><br><u>biochemical progression-free survival</u><br>n = 106 further events<br>n = 125 (17.9%) vs. n = 135 (19.3%)<br>HR 0.972 (95% CI 0.758; 1.247), P = 0.822<br>10-years progression-free survival:<br>76.4% vs. 75.0%<br><br><u>freedom from non-protocol hormone therapy</u><br>non-protocol hormone therapy initiated:<br>n = 134<br>n = 59 (8.5%) vs. n = 75 (10.7%)<br>HR 0.832 (95% CI 0.589; 1.176), P = 0.297<br><br><u>safety</u> | | comment:<br>*the study was open-label<br>**n=1396 patients were randomized and for n=33 vs. n=54 was documented that no data in the last 18 months were there, but without specification<br>***authors stated that the funder (Cancer Research UK, MRC Clinical Trials Unit, and Canadian Cancer Society) had no role in the design, data collection and analysis of the study / the influence of the funders was rated as unclear |

| Referenz | Studiencharakteristika/LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • adjuvant-RT reported worse urinary and faecal incontinence 1 year after randomisation (p < 0.001)<br>• faecal incontinence remained significant after 10 years (p = 0.017)grade 3 or 4 urethral stricture n = 81 (6%), n = 46 vs. n = 35<br><br>93% (n = 649/697) adjuvant-RT reported RT within 6 months after randomisation<br><br>39% (n = 270/699) Salvage-RT reported RT during follow-up | | |

**Abbreviation**
CI: Confidence Interval
HR: Hazard Ratio
PSA Prostate-Specific Antigen
RCT Randomized Controlled Trial
RT: Radiation Therapy

**Literatur**

## 8. Radikale Prostatektomie

### *62. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie/moderate und extreme Hypofraktionierung/Prostatektomie/Brachytherapie/Watchful Waiting/Aktive Überwachung/Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, **Prostatektomie**, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere **Strahlentherapie**, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, **Hormontherapie**

Die übergreifende Literatursuche ergab für diese Schlüsselfrage eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse (veröffentlicht 2021). Die Übersichtsarbeit enthielt sowohl Querschnitts- und Längsschnittstudien als auch eine Fall-Kontroll-Studie. Es gab keine direkten Vergleichsgruppen, es wurden aber Ergebnisse zur radikalen Prostatektomie, Androgendeprivationstherapie und Radiotherapie dargestellt. Es wurde ausschließlich über den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue berichtet.

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Luo 2021**<br><br>PMID: 34368311 | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=14 studies: published between 2005 & 2020<br><br>Study design:<br>n=5 Cross-sectional<br>n=8 Longitudinal<br>n=1 Case control study<br><br>Study locations:<br>China, United Kingdom, Ireland, United States, Spain, Canada, Turkey<br><br>Seach date:<br>until July 2020<br><br>**3** | The first aim was to compute a robust estimate of the prevalence of PCa-related fatigue based on high-quality studies with sufficiently large sample sizes.<br><br>The second aim was to evaluate the effects of different treatment methods and the fatigue assessment times on the prevalence of cancer-related fatigue (CFR) in patients. | Patients with PCa n=4.736<br><br>Sample size:<br>26-2.879 patients<br><br>Number of CRF cases:<br>n=1.279<br><br>Incidence of CRF):<br>from 17.01 to 82.97%<br><br>Mean ages ranging:<br>from 60.0 to 75.3 yrs<br><br>Scale:<br>• BFI (n=5)<br>• EORTC QLQ-C30 (n=1)<br>• FACT-F (n=7)<br>• SF-36 (n=1)<br><br>Assessment time:<br>• during the period of treatment (n=4)<br>• ≥ 1 year after treatment (n=3)<br>• during the period of treatment / ≥ 1 year after treatment (n=2)<br>• not reported (n=5) | • ADT (n=1)<br>• ADT/RP (n=1)<br>• ADT+ RT/EBRT (n=1)<br>• RARP/ADT (n=1)<br>• EBRT (n=4)<br>• RT/RP (n=1)<br>• not reported (n=5)<br><br>→ **there were no comparison groups** | | **Fatigue prevalence**<br>• n=14 studies with 4.736 patients<br>• mean ages ranging from 60.0 to 75.3 yrs<br>• **pooled CRF prevalence:** 40% (95% CI: 29-52), I²=98% (P<0.01)<br><br>**Fatigue prevalence by treatment**<br><br>**CRF after RP**<br>• n=3 studies with 260 patients<br>• mean ages ranging from 63.8 to 67.9 yrs<br>• **pooled CRF prevalence:** 21% (95% CI: 16-26) I²=0% (P=0.87)<br><br>**CRF after ADT**<br>• n=3 studies with 254 patients<br>• mean ages ranging from 67.3 to 73.3 yrs<br>• **pooled CRF prevalence:** 42% (95% CI: 20-67) I²=91% (P<0.01)<br><br>**CRF after RT**<br>• n=6 studies with 411 patients<br>• mean ages ranging from 64.1 to 66.0 yrs<br>• **pooled CRF prevalence:** 40% (95% CI: 22-58) I²=90% (P<0.01) | Fatigue is a common symptom in men with PCa, especially those using hormone therapy. | Presumably mixed patient population. Not all included studies differentiated between metastatic and non-metastatic patients.<br><br>**Heterogeneity:**<br>Possible reasons: differences in patient cultures, study settings & the variety of tools used to measure fatigue prevalence<br><br>**Quality assessment:**<br>Most studies were of fair (n=8) or high (n=6) quality. Only three of these studies had an adequate sample size.<br><br>**Limitations:**<br>• considerable heterogeneity among the primary studies<br>• only one article analyzed the incidence of CRF associated with a combination therapy, precluding a meaningful analysis of the impacts of combination therapy<br>• the distribution of the funnel plot results was asymmetric, indicating possible publication bias, which might affect the accuracy of the results<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no interpretation/discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | **Funding/Support and role of the sponsor:** Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 81701029. |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| ADT | Androgen deprivation therapy |
| BFI | Brief Fatigue Inventory |
| CRF | cancer-related fatigue |
| EBRT | External beam radiation therapy |
| EORTC QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Version 3.0 |
| FACT-F | 13-Item Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue |
| PCa | prostate cancer |
| RARP | Robotic-assisted radical prostatectomy |
| RP | Radical prostatectomy |
| RT | Radiation therapy |
| SF-36 | 36-Item health survey |
| yrs | years |

## *63. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie/moderate und extreme Hypofraktionierung/Prostatektomie/Brachytherapie/Watchful Waiting/Aktive Überwachung/Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie/moderate und extreme Hypofraktionierung, **Prostatektomie**, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, **Watchful Waiting**, **Aktive Überwachung**, **Hormontherapie**

Die übergreifende Literatursuche ergab für diese Schlüsselfrage vier systematische Übersichtsarbeiten (veröffentlicht zwischen 2019 und 2021), von denen drei Publikationen eine Metaanalyse durchgeführt haben (Chan 2021, Luo 2021 b, Vernooij 2020). Von den vier Übersichtsarbeiten enthielten zwei Publikationen (Chan 2021, Vernooij 2020) ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien. Die Übersichtsarbeit von Luo 2021 b enthielt ebenfalls randomisierte Studien, aber auch Primärstudien, deren Studiendesign nicht näher beschrieben wurde. Die Übersichtsarbeit von Maggi 20219 enthielt neben Kohortenstudien auch randomisierte Studien, Längsschnittstudien, Querschnittsstudien und Surveys. Chan 2021 verglich abwartende Therapien (Watchful waiting, Beobachtung, aktive Überwachung, Placebo), neoadjuvante Hormontherapie und verzögerte radikale Prostatektomie mit sofortiger radikaler Prostatektomie. Die Übersichtsarbeit von Luo 2021 b führte ein Vergleich zwischen radikaler Prostatektomie und Beobachtung durch. Vernooij 2020 verglich die radikale Prostatektomie mit aktiver Überwachung und Watchful waiting. In der Übersichtsarbeit von Maggi 2019 gab es keine direkten Vergleichsgruppen, es wurden aber Ergebnisse zur radikalen Prostatektomie und zur aktiven Überwachung dargestellt, welche sich auf patientenrelevante Endpunkte (psychische Belastung, Depression, Ängste) bezogen. Die Übersichtsarbeit von Chan 2021 berichtete ausschließlich über onkologische Endpunkte (Gesamtüberleben, krebsspezifisches Überleben, progressionsfreies Überleben, Todesfälle insgesamt, krebsbedingte Todesfälle). Luo 2021 b untersuchte sowohl onkologische Endpunkte (Gesamtüberleben, krebsspezifisches Überleben, Progression) als auch patientenrelevante Endpunkte (Lebensqualität, Ängste, depressive Stimmung, Wohlbefinden und Gefühl von Sinnhaftigkeit, erektile Funktion, Harnfunktion). Die Übersichtsarbeit von Vernooij 2020 befasste sich ebenfalls mit onkologischen Endpunkten (Mortalität, Morbidität, Progressionsrisiko, Risiko der Entwicklung einer metastasierten Erkrankung) und patientenrelevanten Endpunkten (Lebensqualität, Harnfunktion, erektile Dysfunktion).

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **onkologische Outcomes** | | | | | | | | |
| **Chan 2021**<br><br>PMID: 34208888 | Systematic review with meta-analysis<br><br><u>n=15 studies</u> published between 1990 & 2017<br><br><u>Study design</u><br>• n=15 RCTs<br><br><u>Study locations</u><br>• Sweden, Finland, Iceland, USA, United Kingdom<br>• n=11 (not reported)<br><br><u>Seach date</u> | This study aims to evaluate the current literature for evidence surrounding the delay of RP for patients with different risks of PCa to inform the prioritisation of PCa treatments both within and outside the context of pandemics and the clearing of cases backlogged. | patients with localised PCa (low-, intermediate-, high-risk) | • expectant management (WW, Observation, AM, Placebo)<br>n=4 RCTs (SPCG-4, PIVOT, ProtecT, VACURG)<br><br>• neoadjuvant hormone therapy (NHT) & delayed radical prostatectomy (RP)<br>n=11 RCTs | immediate radical prostatectomy (RP) | **<u>Expectant management vs. immediate RP → mixed risks patients (low, intermediate & high risk)</u>**<br><br>• n=4 RCTs (SPCG-4; PIVOT; ProtecT; VACURG)<br><u>OS:</u> HR 1.21 (95% CI: 1.08-1.37; p<0.01) I²=0.00 %<br><br>• n=3 RCTs (SPCG-4; PIVOT; ProtecT)<br><u>CSS:</u> HR 1.63 (95% CI: 1.26-2.10; p<0.001), I²=0.00 %<br><br>• n=3 RCTs (SPCG-4; PIVOT; ProtecT)<br><u>PFS:</u> HR 1.84 (95% CI: 1.34-2.52; p<0.001), I²=62.31<br><br>**<u>Expectant management vs. immediate RP → stratified by risks</u>**<br>• n=2 RCTs (SPCG-4; PIVOT) | • In the case of a delay in surgery, AS and expectant management strategies were found to be generally safe in low-risk PCa patients. In contrast, in intermediate-risk patients, AS and expectant management strategies are less safe.<br><br>• A conservative estimate of maximum acceptable delay treatment for intermediate-risk patients is 4 months, though the evidence is not the strongest. NHT should also be considered carefully in these patients. | **<u>Quality assessment:</u>**<br>• <u>RoB of 4 RCTs Expectant management vs. immediate RP</u><br>n=3 low<br>(SPCG-4, PIVOT, ProtecT)<br>n=1 some concerns<br>(VACURG)<br><br>• <u>RoB of 11 RCTs NHT & delayed RP vs.immediate RP</u><br>n=1 low<br>n=5 some concerns<br>n=5 high<br><br>**<u>Limitations:</u>**<br>• Most studies included are from the 1980s to the 2000s, before the advancements & |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | on the 16 May 2020<br><br>1- | | | | | **Low-risk**<br>• OS: HR 1.31 (95% CI: 0.80-2.16; p=0.29) I²=79.05%<br>• CSS: HR 1.31 (95% CI: 0.73-2.36; p=0.36) I²=0.00%<br>• PFS: HR 2.11 (95% CI: 1.29-3.45; p<0.01) I²=0.00%<br><br>**Intermediate-risk**<br>• OS: HR 1.54 (95% CI: 1.21-1.98; p<0.01) I²=0.00%<br>• CSS: HR 2.51 (95 % CI: 1.65-3.82; p<0.01) I²=0.00%<br>• PFS: HR 2.11 (95% CI: 1.45-3.07; p<0.01) I²=0.00%<br><br>**High-risk**<br>• OS: HR 1.23 (95% CI: 0.95-1.59; p=0.11) I²=0.00%<br>• CSS: HR 1.18 (95% CI 0.77-1.81; p=0.45) I²=0.00%<br>• PFS: HR 1.47 (95% CI: 0.75-2.90; p=0.26) I²=34.30 %<br><br>**3 Months of NHT and delayed RP vs. immediate RP**<br>• in total: n=11 RCTs<br><br>**PSA Failure involvement** (n=5 RCTs)<br>• HR 0.96 (95% CI: 0.78-1.19; p=0.72) I²=0.00%<br><br>**Overall Deaths** (n=4 RCTs)<br>• RR 1.30 (95% CI: 0.81-2.09; p=0.28) I²=0.00%<br><br>**Cancer-specific Deaths** (n=4 RCTs)<br>• RR 1.25 (95% CI: 0.46-3.40; p=0.66) I²=0.00% | • In high-risk patients, AS and expectant management are inappropriate, thus delay for treatment should be minimised to within 30 days.<br><br>• NHT has been shown to safely delay RP for 3 months without jeopardising oncological and pathological outcomes, and should be considered when postponing treatment. | popularisation of PSA screening, MRI-targeted biopsy, and robotic assisted laparoscopic surgery.<br>• Modern drugs for NHT now also include newer gonadotropin-releasing hormone antagonists such as degarelix. This may suggest the outcomes of AS, RPs, and NHTs may have significantly advanced since the studies included in this review were published.<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no interpretation /discussion of the likely impact of RoB on the results<br>• no investigation of publication bias<br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>This research received no external funding |
| **onkologische & patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Luo 2021 b**<br><br>PMID: **31662032** | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=6 studies published between 2013 and 2018 | The aim was to compare the survival benefit & quality of life between prostatectomy and observation. | patients with localised PCa<br>n= 5.826 | Prostatectomy<br>n=3.448 | Observation<br>n=2.378 | **Prostatectomy vs. Observation**<br><br>**OS & Prostate-CSS**<br>• 1 RCT with 695 patients:<br>· n=347 prostatectomy; n=348 observation<br>· Follow up: 29 yrs | • Prostatectomy prolonged survival & deferred disease progression compared to observation for patients with localized PCa. | Study characteristics were only reported for the 3 studies used for the analyses of OS, Prostate-CSS & Disease Progression<br><br>**Quality assessment:** |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Study design<br>n=3 RCTs<br>n=3 (not reported)<br><br>Study locations<br>European, United Kingdom, USA, n=3 (not reported)<br><br>Seach date<br>until March 2019<br><br>**2- (overall)**<br>**1- (RCTs)** | | | | | · surgery has a better prognosis compared to surveillance<br><br>• 2 RCTs with 1.829 patients:<br>· n=909 prostatectomy; n=920 observation<br>· Follow up: 10 & 19.5 yrs<br>· no meaningful differences between prostatectomy and observation<br><br>• 3 RCTs with 2.524 patients:<br>· n=1.256 prostatectomy; n=1.268 observation<br>· Follow up: 10, 19.5 & 29 yrs<br>· **Death from PCa:**<br>n=103 in prostatectomy group<br>n=160 in observation group<br><br>**OS** (n=3 RCTs)**:** pooled RR 0.91 (95% CI: 0.85–0.97; p=0.007), I²=0% prostatectomy displayed a significantly decreased risk of death of 9% compared with observation<br>**Prostate-CSS** (n=3 RCTs**:** pooled RR 0.65 (95% CI: 0.52–0.81; p=0.0001), I²=0%<br><br>**Disease Progression**<br>• 2 RCTs with 1.793 patients<br>n=900 prostatectomy; n=893 observation<br>Follow up: 10 & 29 yrs<br>• cancer progression:<br>n=105 in prostatectomy group<br>n=183 in observation group<br>• prostatectomy reduced the risk of disease progression by 43%<br>• pooled RR: 0.57 (95% CI: 0.47–0.70; p<0.00001), I²=47%<br><br>**Quality of life**<br>• 2 studies with 1.052 patients:<br>n=522 prostatectomy; n=530 observation<br>• 110 patients in the prostatectomy group and 109 patients in the observation group complained of low quality of life | • Symptoms between the two groups were not significantly different except for erectile & urinary function. | • Risk of bias was only reported for the 3 studies used for the analyses of OS, Prostate-CSS & Disease Progression<br>• n=2 low risk of bias<br>• n=1 not classified as high quality<br><br>**Limitations:**<br>• localized PCa patients contained high-, medium-, & low-risk groups; subgroup analysis was not performed<br>• the total population was relatively small for survival analysis, and only four studies were included<br>• comparisons were not performed between radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or androgen-deprivation therapy<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted<br>• no study selection in duplicate<br>• no investigation of heterogeneity<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:** |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • pooled RR: 1.02 (95% CI: 0.81-1.30; p=0.85), I²=0%<br><br>**Adverse effects**<br><br>**Anxiety**<br>• 1 study: patients who were treated with a prostatectomy were less likely to have anxiety than the observation group<br>• 1study: anxiety had a similar incidence for patients who received prostatectomy or observation<br>• 2 studies with 1.195 patients: n=601 prostatectomy; n=594 observation<br>pooled RR: 0.78 (95% CI: 0.48–1.29; p=0.34), I²=70%<br><br>**Depressed mood**<br>• 2 studies with 1.195 patients: n=595 prostatectomy; n=600 observation<br>• 72 patients who received a prostatectomy and 77 patients who were observed suffered from depression<br>• pooled RR 0.94 (95% CI: 0.70–1.27; p=0.70), I²=0<br><br>**Well-being and Sense of meaningfulness**<br>• 1 study with 272 patients: n=136 prostatectomy; n=136 observation<br>• Well-being: RR 0.74 (95% CI: 0.46–1.16; p=0.19), I²=not applicable<br>• Sense of meaningfulness: RR 0.92 (95% CI: 0.54–1.55; p=0.75), I²=not applicable<br><br>**Erectile function**<br>• 4 studies with 3.849 patients: n=2.480 prostatectomy n=1.369 observation<br>• 919 patients in the prostatectomy group and 305 patients in the observation group had difficulties with erection<br>• surgery increased the risk of erectile dysfunction by 2.77-fold | | no financial support for research, authorship and publication |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • pooled RR: 2.10 (95% CI: 1.36-3.26; p=0.0009), I²=91%<br><br>**Urinary function**<br>• 3 studies with 3.602 patients: n=2.342 prostatectomy; n=1.260 observation<br>• incontinence was the main urinary function problem<br>• pooled RR 2.02 (95% CI: 1.15-3.54; p=0.01), I²=81% | | |
| **Vernooij 2020**<br><br>PMID: 32495338<br><br>(Cochrane-review) | Systematic (intervention) review with meta-analysis<br><br>(previous version published in 2010)<br><br>Study design<br>• n=3 multicentre RCTs (PIVOT; SPCG-4; VACURG)<br>• n=1 three-armed RCT (ProtecT)<br><br>Study locations:<br>Europe, USA<br><br>Seach date:<br>until March 2020<br><br>**1++** | To assess effects of radical prostatectomy compared with deferred treatment for clinically localised prostate cancer. | localised PCa (defined as T1-2, N0, M0)<br><br>n=2.635 patients<br><br>Ø-Age:<br>60 to 70 yrs<br><br>Median follow-up: range: 10-23.6 yrs<br><br>(12.7 yrs in PIVOT<br><br>to 23 yrs in VACURG<br><br>to 23.6 yrs in SPCG-4.<br><br>ProtecT: 10 yrs) | • radical prostatectomy (RP)<br>· in total: n=1.325 patients<br><br>· PIVOT: n=364 patients<br><br>· SPCG-4: n=347 patients<br><br>· VACURG: n=61 patients<br><br>· ProtecT: n=553 patients | • watchful waiting (WW)<br>· in total: n=765 patients<br><br>· PIVOT: n=367 patients<br><br>· SPCG-4: n=348 patients<br><br>· VACURG: n=50 patients<br><br>• active monitoring (AM)<br>· ProtecT: n=545 patients | **RP vs. WW**<br><br>**Mortality**<br>• *risk of death of any cause*<br>· 3 RCTs with n=1.537 participants<br>· HR 0.79 (95% CI: 0.70-0.90); I²=0%<br><br>• *risk of death from PCa*<br>· 2 RCTs with n=1.426 participants<br>· HR 0.57 (95% CI: 0.44-0.73); I²=0%<br><br>**Effectiveness & Morbidity**<br>• *risk of progression*<br>· 2 RCTs with n=1.426 participants<br>· HR 0.43 (95% CI: 0.35-0.54); I²=54%<br><br>• *risk of developing metastatic disease*<br>· 2 RCTs with n=1.426 participants<br>· HR 0.56 (95% CI: 0.46-0.70); I²=0%<br><br>**Quality of life at 12 yrs follow-up**<br>• *general QoL*<br>· 1 RCT with n=339 participants<br>· RR: 1.0 (95% CI: 0.85-1.16)<br><br>• *urinary incontinence*<br>· 1 RCT with n=731 participants<br>· RR 3.97 (95% CI: 2.34-6.74)<br><br>• *erectile dysfunction*<br>· 1 RCT with n=731 participants<br>· RR 2.67 (95% CI: 1.63-4.38)<br><br>**RP vs. AM**<br><br>**Mortality**<br>• *time to death from any cause*<br>· 1 RCT with n=1.098 participants<br>· HR 0.93 (95% CI: 0.65-1.33) | **RP vs. WW**<br>• probably substantially improved oncological outcomes in men with localised PCa<br>• also markedly increases rates of urinary incontinence and erectile dysfunction<br>• findings are largely based on men diagnosed before widespread PSA screening, thereby limiting generalisability<br><br>**RP vs. AM:**<br>• RP probably similar outcomes with regard to overall and disease-specific survival yet probably reduces risks of disease progression and metastatic disease<br>• urinary function and sexual function probably decreased for the patients treated with RP | → AS & AM are used synonymously (p. 27)<br><br>**Quality of the evidence**<br>• Limitations of the included studies: Performance bias given lack of blinding of participants.<br>• We downgraded all outcomes of the RP vs. WW comparison for indirectness, given that all included trials were substantially different from today's practice in terms of study participants (tumour stage, size, grade) and intervention (open prostatectomy).<br>• When confidence intervals around (pooled) effect sizes crossed presumed thresholds of clinical significance, we further rated down for imprecision.<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>Cochrane does not accept commercial or conflicted funding. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • *death from PCa*<br>· 1 RCT with n=1.098 participants<br>· HR 0.63 (95% CI: 0.21-1.89)<br><br>**Effectiveness & Morbidity**<br>• *risk of progression*<br>· 1 RCT with n=1.098 participants<br>· HR 0.39 (95% CI: 0.27-0.56)<br><br>• *developing metastatic disease*<br>· 1 RCT with n=1.098 participants<br>· RR 0.39 (95% CI: 0.21-0.73)<br><br>**Quality of life**<br>• *general QoL*<br>· 1 RCT with n=856 participants<br>· no difference<br><br>• *urinary function*<br>· 1 RCT with n=782 participants<br>· MD 8.60 points lower (95% CI: 11.2-6.0)<br><br>• *sexual function*<br>· 1 RCT with n= 756 participants<br>· MD 14.9 points lower (95% CI: 18.5-11.3<br>lower) on the Expanded PCa Index Composite-26 (EPIC-26) instrument, were<br>worse in the RP group | | |
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Maggi 2019**<br><br>PMID: 30281167 | Systematic review<br><br>n=18 studies published between 2004 & 2018<br><br>Study design<br>• n=2 RCTs<br>• n=5 prospective<br>• n=4 prospective longitudinal<br>• n=1 prospective survey<br>• n=1 retrospective survey | To critically analyse the current evidence on the psychological impact of different primary treatments (radical prostatectomy, radiotherapy and active surveillance), in patients with prostate cancer, | • localised or locally advanced PCa<br><br>• non-metastatic cases<br><br>• primary treatments<br><br>• n=10.945 patients<br><br>Sample size<br>• from 47 to 4.719 patients | • radical prostatectomy (RP)<br>· n=7.933 patients<br>· mean age: 67.1 yrs<br><br>• radiotherapy (RT)<br>· n=1.570 patients<br>· mean age: 69.5 yrs<br><br>• active surveillance (AS)<br>· n=1.442 patients<br>· mean age: 66.0 yrs<br><br>→ **there were no comparison groups** | *The following results relate only to the comparison RP vs. AS*<br><br>**total prevalence: pretreatment psychological distress (PD), depression & anxiety** (from mild to severe or from suspicious to definite)<br><br>→ n=10 studies<br><br>• **RP**<br>· PD: 20%-28%<br>· depression: 4%-19%<br>· anxiety: 7%-32%<br><br>• **AS** | • RP and AS are well-tolerated in terms of definite anxiety and depression during the post-treatment follow-up<br><br>• mutual influence between functional and psychological modifications induced by treatments has been demonstrated<br><br>• urinary symptoms related to incontinence more than sexual and bowel dysfunction are | **Quality assessment:** was not performed<br><br>**Heterogeneity:**<br>• very heterogeneous data (definition of anxiety and depression in terms of mild, moderate and severe or suspicious and definite cases)<br>• heterogenity is mentioned but not presented in a statistical way.<br><br>**Limitations:** |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | • n=2 surveys<br>• n=1 longitudinal analysis<br>• n=2 cross-sectional study<br><br>Study locations<br>USA, Germany, Sweden, Australia, Japan, Netherlands, Italy<br><br>Search date<br>the past 15 yrs<br><br>2- | using validated questionnaires. | mean age:<br>• from 60.0 to 76.2 yrs<br><br>Follow-up (after treatments)<br>• from 3 to 204 months | | · PD: 14%<br>· depression: 0%-15%<br>· anxiety: 0%-22.7%<br><br>→ high variability of pretreatment incidence for PD, depression and anxiety does not consent to appreciate statistical differences among treatments<br>**Primary treatments on psychological aspects**<br><br>→ with Hospital Anxiety & Depression Scale<br>→ 12-month follow-up<br><br>**Anxiety**<br>• **R**<br>· Baseline: ± SD: 4.5±1.9<br>· 6 months: ± SD: 3.3±1.4<br>· 12 months: ± SD: 3.3±1.2<br><br>• **AS**<br>· Baseline: ± SD: 4.1±1.4<br>· 6 months: ± SD: 3.3±0.3<br>· 12 months: ± SD: 3.6±0.6<br><br>**Depression**<br>• **RP**<br>· Baseline: ± SD: 2.9±1.2<br>· 6 months: ± SD: 2.9±0.9<br>· 12 months: ± SD: 2.7±0.9<br><br>• **AS**<br>· Baseline: ± SD: 2.6±0.2<br>· 6 months: ± SD: 3.3±1.2<br>· 12 months: ± SD: 4±2.3<br><br>**Functional & Psychological modifications**<br>• urinary symptoms related to incontinence more than sexual and bowel dysfunction are able to induce PD, anxiety or depression worsening | able to induce psychological distress worsening | • mostly no longitudinal analysis at different follow-up was made<br>• statistical results are primarily shown in the single studies.<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br>• no data extraction in duplicate<br>• no RoB assessment in the individual studies included in the review<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>not mentioned |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| AM | active monitoring |
| AS | active surveillance |
| CSS | cancer-specific survival |
| HR | Hazard Ratio |
| MD | mean difference |
| NHT | neoadjuvant hormone therapy |
| OR | odds ratio |
| OS | overall survival |
| PCa | prostate cancer |
| PD | psychological distress |
| PFS | progression-free survival |
| PIVOT | Prostate Cancer Intervention vs Observation Trial |
| ProtecT | Prostate Testing for Cancer and Treatment |
| PSA | Prostate specific antigen |
| QoL | Quality of Life |
| RCT | randomised controlled trial |
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| RR | risk ratio |
| RT | radiotherapy |
| SPCG-4 | Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 |
| VACURG | Veterans Administration Cooperative Urological Research Group |
| WW | Watchful waiting |
| yrs | years |

## *64. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, **Prostatektomie**, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, **Brachytherapie**, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie

Das Screening ergab für diese Schlüsselfrage zwei systematische Übersichtsarbeiten (veröffentlicht 2020 und 2023), von denen Zhang 2020 eine Metaanalyse durchgeführt hat. In dieser Evidenztabelle werden ausschließlich patientenrelevante Endpunkte berichtet, indem die Ergebnisse zu den Auswirkungen des Body-Mass-Index der Patienten auf die Lebensqualität, die Harninkontinenzrate und die erektile Dysfunktion dargestellt werden.
In einer Übersichtsarbeit (Depotte 2023) mit pro- und retrospektiven Kohortenstudien gab es keine direkten Vergleichsgruppen, es wurden aber Ergebnisse zur radikalen Prostatektomie und zur Brachytherapie dargestellt. In der anderen Übersichtsarbeit (Zhang 2020) wurde die radikale Prostatektomie mit der Brachytherapie verglichen. In dieser Publikation wurden neben pro- und retrospektiven Kohortenstudien auch zwei randomisierte kontrollierte Studien inkludiert. Die Ergebnisse dieser beiden randomisierten Studien (Giberty 2009 und 2017) wurden nicht separat gepoolt, sodass es durch die Vielzahl der inkludierten Kohortenstudien zu Verzerrungen kommen kann und somit davon abgesehen wurde die gepoolten onkologischen Outcomes zu berichten. Beide randomisierten Studien wurden bereits in der vorherigen Leitlinie Prostatakarzinom (Version 6.0) in einer systematischen Recherche identifiziert, bewertet und in der Leitlinie inkludiert.

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Depotte 2023**<br><br>PMID: 36721272 | Systematic review<br><br><u>n=20 studies</u> published between 2000 & 2019<br><br><u>Study design</u><br>• n=10 retrospective<br>• n=10 prospective longitudinal observational studies<br><br><u>Study locations:</u><br>America, England, Poland, Italy, Denmark, Belgium, Taiwan<br><br><u>Seach date</u><br>Search in the databases | To evaluate the impact of overweight and obesity on the quality of life (QOL) of patients with prostate cancer receiving an anticancer treatment. | • PCa patients with a body mass index (BMI) of over 25 kg/m²<br><br>• 12.529 patients, including 5.549 overweight or obese patients<br><br><u>Sample size</u><br>32-1.884 patients<br><br><u>Median age:</u><br>from 59 to 69 yrs<br><br><u>Follow-up</u><br>between 2 & 56 months | • radical prostatectomy<br>• radiotherapy<br>• brachytherapy<br><br>→ **there were no comparison groups** | | **<u>Impact of patient BMI on QOL</u>**<br><br>**<u>Radical prostatectomy</u>**<br><u>n=13 studies</u><br><br>• n=5 studies showed that obesity increased the risk of post-prostatectomy urinary disorders, while n=5 studies others did not find any association<br>• negative relationship between sexual disorders and obesity (n=3 studies)<br>• impact of high BMI on post-prostatectomy vitality (n=2 studies)<br><br>**<u>Brachytherapy</u>**<br><u>n=4 studies</u> | • results were discordant in patients receiving prostatectomy or brachytherapy<br><br>• based on the published data, the level of evidence for an association between QOL and overweight or obesity in patients treated for PCa is not high | **<u>Quality assessment:</u>**<br>was performed, but no summary of the risk of bias assessment is available<br>**<u>Heterogeneity:</u>**<br>• heterogeneity of the patients' characteristics, the timing of assessment (3 to 60 months) and of the QOL scores used and the variable definitions of overweight and obesity<br><br>**<u>Limitations:</u>**<br>• none of the studies focused on new systemic therapeutic strategies for PCa, (i.e. second generation hormone therapy, metabolic radiotherapy) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | without time filter<br><br>**2+** | | | | | • negative relationship between obesity and QOL on bowel, urinary, and sexual function (n=2) | | • due to the heterogeneity it was not possible to perform a quantitative analysis<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study selection in duplicate<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>none |
| **Zhang 2020**<br><br>PMID: 32420139 | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=25 studies published between 1999 & 2019<br><br>Study design<br>n=2 RCTs<br>n=2 prospective<br>n=21 retrospective<br><br>Study locations<br>USA, China, Spain, Italy, Canada, France, Germany, Netherlands<br><br>Seach date<br>not reported<br><br>**2+** | This study presents the first highly comprehensive and up-to-date comparative analysis of the overall outcomes (oncologic results and patient-reported outcomes) of Radical prostatectomy versus Brachytherapy. | clinically localized PCa<br><br>n=61.752 patients<br><br>Sample size<br>93-41.395 patients<br><br>Age:<br>between 53 & 79 yrs<br><br>Follow-up<br>between 1.5 & 13 yrs | Radical prostatectomy (RP)<br><br>n=45.002 patients | Brachytherapy (BT)<br><br>n=16.750 patients | **Urinary incontinence rate**<br>• n=6 studies with 1.468 patients<br>• RP: 21.8%<br>• BT: 9.7%<br>• **RP vs. BT:** OR 4.62 (95% CI: 2.33, 9.16) P<0.0001, I²=48%<br><br>**Erectile dysfunction rate**<br>• 6 studies with 1.001 patients<br>• RP 54.5%<br>• BT 31.5%<br>• **RP vs. BT:** OR 2.06 (95% CI: 1.15, 3.70) P=0.02, I²=74%<br><br>**Patient-reported outcomes of urinary incontinence using EPIC scores**<br>• 6 studies with 2.378 patients<br>• **RP vs. BT:** SMD −11.52 (95% CI: −18.32, −4.72) P=0.0009, I²=87% | • BT is associated with a lower incidence of erectile dysfunction and urinary incontinence<br><br>• this study tentatively confirms that BT is an alternative to RP for patients seeking a curative treatment with minimal risks of urinary incontinence and sexual dysfunction | **Quality assessment:**<br>• the overall quality of all the studies was medium<br><br>**Limitations:**<br>• included studies are from 1999 to 2019, within these 2 decades, significant advances in both techniques and instrumentation have been achieved<br>• irritation of the intestinal tract, another crucial complication of BT, was not involved in this article, but this factor can greatly influence the quality of life of patients<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (e.g. trial/study registries were not searched; experts in the field of |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **Patient-reported outcomes of sexual function using EPIC scores**<br>• 6 studies with 2.375 patients<br>• **RP vs. BT:** SMD −5.62 (95% CI: −13.81, 2.57) P=0.18, I²=89% | | content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br>• no separate summary estimates given for RCTs & non-RCTs separately<br>• no interpretation /discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:** none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:** none |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| BMI | body mass index |
| BT | brachytherapy |
| EPIC | Expanded Prostate Cancer Index Composite |
| OR | odds ratio |
| PCa | prostate cancer |
| QOL | quality of life |
| RCT | randomised controlled trial |
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| SMD | standard mean difference |
| yrs | years |

## *65. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie/moderate und extreme Hypofraktionierung/Prostatektomie/Brachytherapie/Watchful Waiting/Aktive Überwachung/Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, **Prostatektomie**, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere **Strahlentherapie**, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, **Hormontherapie**

Die übergreifende Literatursuche ergab für diese Schlüsselfrage fünf systematische Übersichtsarbeiten (veröffentlicht 2019 und 2023), von denen Wang 2020 eine Metaanalyse durchgeführt hat. In dieser Evidenztabelle werden folgende patientenrelevante Endpunkte berichtet: Auswirkungen des Body-Mass-Index auf die Lebensqualität der Patienten (Depotte 2023), allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität, funktionelle Endpunkte (gastrointestinale und urogenitale Toxizität, sexuelle Dysfunktion, Hormonfunktion) (Heesterman 2023), sexuelle Dysfunktion, Urininkontinenz und gastrointestinale Toxizität (Moris, 2020), Harn-, Sexual- und Darmfunktion (Wang 2020) und psychologische Aspekte (psychische Belastung, Depression, Ängste) (Maggi 2019). Die Übersichtsarbeiten enthielten prospektive und retrospektive Kohortenstudien. Heesterman 2023 schloss zwei Primärstudien ein, deren Daten für die Behandlungsgruppen aus unterschiedlichen institutionellen Datenbanken stammten. Wang 2020 inkludierte zudem eine randomisierte kontrollierte Studie, für die jedoch keine Effektdaten für onkologische Endpunkte vorlagen. Die Übersichtsarbeit von Maggi 2019 enthielt neben Kohortenstudien auch randomisierte Studien, Längsschnittstudien, Querschnittsstudien und Surveys. In den Übersichtsarbeiten von Depotte 2023 und Maggi 2019 gab es keine direkten Vergleichsgruppen, es wurden aber Ergebnisse zur radikalen Prostatektomie und zur Radiotherapie dargestellt. In der Übersichtsarbeit von Heesterman 2023 wurde die radikale Prostatektomie mit externer Strahlentherapie und Androgendeprivationstherapie verglichen. Die Übersichtsarbeit von Wang 2020 verglich die radikale Prostatektomie mit der Radiotherapie.

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **patientenrelevante Outcomes** | | | | | | | | |
| **Depotte 2023**<br><br>PMID: 36721272 | Systematic review<br><br><u>n=20 studies</u> published between 2000 & 2019<br><br><u>Study design</u><br>• n=10 retrospective<br>• n=10 prospective longitudinal observational studies<br><br><u>Study locations:</u><br>America, England, Poland, Italy, Denmark, Belgium, Taiwan<br><br><u>Seach date</u> | To evaluate the impact of overweight and obesity on the quality of life (QOL) of patients with prostate cancer receiving an anticancer treatment. | • PCa patients with a body mass index (BMI) of over 25 kg/m²<br><br>• 12.529 patients, including 5.549 overweight or obese patients<br><br><u>Sample size</u><br>32-1.884 patients<br><br><u>Median age:</u><br>from 59 to 69 yrs<br><br><u>Follow-up</u><br>between 2 & 56 months | • radical prostatectomy<br>• radiotherapy<br>• brachytherapy<br><br>→ **there were no comparison groups** | | <u>**Impact of patient BMI on QOL**</u><br><br><u>**Radical prostatectomy**</u><br><u>n=13 studies</u><br><br>• n=5 studies showed that obesity increased the risk of post-prostatectomy urinary disorders, while n=5 studies others did not find any association<br>• negative relationship between sexual disorders and obesity (n=3 studies)<br>• impact of high BMI on post-prostatectomy vitality (n=2 studies)<br><br><u>**Radiotherapy**</u><br><u>n=6 studies</u> | • overweight and obesity negatively impacted QOL in patients receiving radiotherapy for PCa, particularly urinary, sexual, and bowel function, 12 months and more after treatment. Results were more discordant in patients receiving prostatectomy<br><br>• based on the published data, the level of evidence for an association between QOL and overweight or obesity in patients | <u>**Quality assessment:**</u><br>was performed, but no summary of the risk of bias assessment is available<br><br><u>**Heterogeneity:**</u><br>• heterogeneity of the patients' characteristics, the timing of assessment (3 to 60 months) and of the QOL scores used and the variable definitions of overweight and obesity<br><br><u>**Limitations:**</u><br>• none of the studies focused on new systemic therapeutic strategies for PCa, (i.e. second generation |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Search in the databases without time filter<br><br>**2+** | | | | | • obesity & overweight had a negative impact on QOL, n=2 observing an effect on sexual function, n=3 studies on urinary function, and n=3 studies on vitality<br>• these adverse events appeared to occur after a long interval after radiation therapy (12 to 60 months) in n=4 studies of them | treated for PCa is not high | hormone therapy, metabolic radiotherapy)<br>• due to the heterogeneity it was not possible to perform a quantitative analysis<br>**AMSTAR-2**<br>• no study selection in duplicate<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>none |
| **Heesterman 2023**<br><br>PMID: 37142955 | Systematic review<br><br>n=19 studies published between 2016 & 2020<br><br>Study design<br>• n=1 prospective<br>• n=16 retrospective<br>• n=2 studies in which data for the two treatment groups came from different (institutional) databases<br><br>Study locations<br>Norway, Turkey, USA, Spain, Sweden, Japan, Korea, Germany<br><br>Seach date<br>from 2016 to March 2021 | To summarize recent evidence in terms of health-related quality of life (HRQoL), functional and oncological outcomes following radical prostatectomy compared to external beam radiotherapy and androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer. | • high-risk non-metastatic PCa (defined as ≥ cT2c, cN0/1, cM0, ISUP grade 4–5 and/or PSA > 20 ng/ml)<br><br>sample size:<br>100-40.000 patients<br><br>mean/median age:<br>• approximately 65 yrs (in most studies)<br>• patients treated with RP were generally younger than patients treated with a radiation-based approach<br><br>median follow-up:<br>from approximately 3 to 10 yrs | • Radical prostatectomy (RP) | • external beam radiotherapy (EBRT)<br>• androgen deprivation therapy (ADT) | **general HRQoL**<br>n=1 study<br><br>• no clinically important difference between RP & EBRT combined with ADT<br><br>**Functional outcomes**<br>n=3 studies<br><br>• GU toxicity & sexual dysfunction were more often reported after RP<br>• GI toxicity was more often reported after EBRT, these differences were not clinically relevant in all studies.<br>• hormonal function was reduced during treatment with ADT | Studies reporting functional outcomes and HRQoL are very scarce and the magnitude of the effect of RP versus dose-escalated EBRT with ADT on HRQoL and functional outcomes remains largely unknown. | **Quality assessment:**<br>• low risk of bias (n=14)<br>• moderate to high risk of bias (n=5)<br><br>**Heterogeneity:**<br>• differences within and between studies regarding inclusion criteria, definitions of high-risk PCa, applied surgical and radiotherapy techniques and use of adjuvant therapies<br>• differences in methodology, outcome measures, and reported information<br><br>**Limitations:**<br>• use of retrospective data collected retrospectively from medical records or existing databases<br>• the majority of studies were conducted at a single-institution |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2+ | | | | | | | • in many studies there were potential quality issues in the assessment of outcome measures<br>• although statistical methods were applied to control for potential confounders in most studies, residual and/or unmeasured confounding remains an issue<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (reference lists / bibliographies of included studies were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no data extraction in duplicate<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>This review was funded by ZonMw. |
| **Moris 2020**<br><br>PMID: 32146018 | International Multidisciplinary Systematic Review<br><br>n=90 studies published between 2000 & 2019<br><br>Study design<br>• n=24 RCTs<br>• n=66 non-RCTs (4 prospective & | The aim is to compare the available primary local curative treatment options for high-risk localized and locally advanced PCa at diagnosis. | • male patients with histologically proven high-risk localized PCa (defined as ISUP grade 4–5; Gleason score 8–10 or PSA >20 ng/ml or ≥ cT2c)<br><br>• locally advanced PCa (defined as any PSA, cT3–4 or cN+, any ISUP | • radical prostatectomy (RP)<br>• external beam radiotherapy (EBRT)<br>• radiotherapy (RT)<br>• brachytherapy (BT)<br>• multimodality treatment (defined as a combination of primary local treatments systemic treatment)<br>• | | *The following results relate only to high-risk PCa*<br><br>**RP vs. EBRT+ADT**<br>*Nononcological outcomes*<br>• more sexual dysfunction and urinary incontinence after RP (2 non-RCTs)<br>• more GI toxicity after RT (1 non-RCT) | RP as part of multimodal treatment & EBRT + long-term ADT can be recommended as primary treatment in high-risk | **Quality assessment:**<br>was performed, but no summary of the risk of bias assessment is available<br><br>**Heterogeneity:**<br>• the overall clinical & methodological differences between the studies contributed to the heterogeneity of the data<br>• variation was apparent in baseline patient |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 62 retrospective studies)<br><br>Study locations not reported<br><br>Seach date between January 2000 & May 2019<br><br>**2++** | | grade/ Gleason score)<br><br>• primary treatments<br><br>• 367.347 patients<br>• | | | | | characteristics, type, duration, and correct administration of ADT, as well as the variety in RT doses.<br><br>**Limitations:**<br>• owing to the anticipated heterogeneity across studies, only a narrative synthesis was planned<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no comprehensive literature search strategy (e.g. keywords & search strategy were not provided; reference lists / bibliographies of included studies were not searched)<br><br>**Conflicts of interest:** was described in detail in the study<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:** none |
| **Wang 2020**<br><br>PMID: 32093688 | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=25 studies published between 2006 & 2019<br><br>Study design<br>• n=21 retrospective<br>• n=3 prospective<br>• n=1 RCT<br><br>Study locations not reported<br><br>Seach date until July 2019 | This systematic review was conducted to compare the effectiveness of prostatectomy and radiotherapy in patients with high-risk PCa and to select candidates for optimal treatment. | • patients with high-risk PCa (defined as NCCN criteria: ≥ T3 or GS 8–10 or PSA > 20; D'Amico criteria: ≥ T2c or GS 8–10 or PSA > 20; or the other criteria)<br><br>• patients without metastatic disease<br><br>• primary treatment<br><br>• median follow-up: from 23.89 months to 15 yrs | prostatectomy (RP)<br><br>median age: 58.2–71.8 yrs | radiotherapy (RT)<br><br>median age: 58.1–75.0 yrs | **RP vs. RT**<br>n=6 studies<br><br>**urinary function**<br>• 5 studies reported: RT performed better than RP in urinary function<br>• 1 study reported: there was no difference between RP & RT (P=0.05)<br><br>**sexual function**<br>• 3 studies reported: patients treated with RT had better sexual function than those treated with RP<br>• 2 studies reported: | Radical prostatectomy could lead to poorer urinary and sexual function, while bringing better performance in the bowel domain. | **Quality assessment:**<br>• 23 cohort studies were of high quality<br>• 1 cohort study was of median quality<br>• 1 RCT was evaluated as high-risk of bias<br><br>**Heterogeneity:**<br>• heterogeneity was relatively high due to inconsistent inclusion criteria & different treatment modalities<br><br>**Limitations:**<br>• owing to the limited information available from studies, meta-analysis about the |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **2++** | | | | | no significant difference between RP & RT<br><br>**<u>bowel function</u>**<br>• 4 studies reported: no difference between RP & RT on bowel function<br>• 2 studies reported: patients in the RP group had a significantly lower risk of suffering from bowel toxicities | | urinary-, sexual- & bowel functions was not performed<br><br>**<u>AMSTAR-2:</u>**<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br><br>**<u>Conflicts of interest:</u>**<br>none<br><br>**<u>Funding/Support and role of the sponsor:</u>**<br>This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (NSFC 81974398 and 81672547), the National Clinical Research Center for Geriatrics (Z2018A01), and 1.3.5 project for disciplines of excellence, West China Hospital, Sichuan University. |
| **Maggi 2019**<br><br>PMID: 30281167 | Systematic review<br><br><u>n=18 studies</u> published between 2004 & 2018<br><br><u>Study design</u><br>• n=2 RCTs<br>• n=5 prospective<br>• n=4 prospective longitudinal<br>• n=1 prospective survey<br>• n=1 retrospective survey | To critically analyse the current evidence on the psychological impact of different primary treatments (radical prostatectomy, radiotherapy and active surveillance), in patients with prostate cancer, using validated questionnaires. | • localised or locally advanced PCa<br><br>• non-metastatic cases<br><br>• primary treatments<br><br>• n=10.945 patients<br><br><u>Sample size</u><br>• from 47 to 4.719 patients | • radical prostatectomy (RP)<br>· n=7.933 patients<br>· mean age: 67.1 yrs<br><br>• radiotherapy (RT)<br>· n=1.570 patients<br>· mean age: 69.5 yrs<br><br>• active surveillance (AS)<br>· n=1.442 patients<br>· mean age: 66.0 yrs<br>·<br>→ **there were no comparison groups** | | *The following results relate only to the comparison RP vs. RT*<br><br>**<u>total prevalence: pretreatment psychological distress (PD), depression & anxiety</u>** <u>(from mild to severe or from suspicious to definite)</u><br><br>→ n=10 studies<br><br>• **<u>RP</u>**<br>· PD: 20%-28%<br>· depression: 4%-19%<br>· anxiety: 7%-32% | • RP and RT are well-tolerated in terms of definite anxiety and depression during the post-treatment follow-up<br><br>• mutual influence between functional and psychological modifications induced by treatments has been demonstrated<br><br>• urinary symptoms related to | **<u>Quality assessment:</u>** was not performed<br><br>**<u>Heterogeneity:</u>**<br>• very heterogeneous data (definition of anxiety and depression in terms of mild, moderate and severe or suspicious and definite cases)<br>• heterogenity is mentioned but not presented in a statistical way.<br><br>**<u>Limitations:</u>** |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | • n=2 surveys<br>• n=1 longitudinal analysis<br>• n=2 cross-sectional study<br><br>Study locations<br>USA, Germany, Sweden, Australia, Japan, Netherlands, Italy<br><br>Search date<br>the past 15 yrs<br><br>2- | | mean age:<br>• from 60.0 to 76.2 yrs<br><br>Follow-up (after treatments)<br>• from 3 to 204 months | | • **RT**<br>· PD: no data<br>· depression: 0%-5%<br>· anxiety: 0%-17.8%<br><br>→ high variability of pretreatment incidence for PD, depression and anxiety does not consent to appreciate statistical differences among treatments<br><br>**Primary treatments on psychological aspects**<br><br>→ with Hospital Anxiety & Depression Scale<br>→ 12-month follow-up<br><br>**Anxiety**<br>• **RP:**<br>· Baseline: ± SD: 4.5±1.9<br>· 6 months: ± SD: 3.3±1.4<br>· 12 months: ± SD: 3.3±1.2<br><br>• **RT**<br>· Baseline: ± SD: 3±2.3<br>· 6 months: ± SD: 4.6±0.8<br>· 12 months: ± SD: 4.5±1<br><br>**Depression**<br>• **RP:**<br>· Baseline: ± SD: 2.9±1.2<br>· 6 months: ± SD: 2.9±0.9<br>· 12 months: ± SD: 2.7±0.9 | incontinence more than sexual and bowel dysfunction are able to induce psychological distress worsening | • mostly no longitudinal analysis at different follow-up was made<br>• statistical results are primarily shown in the single studies.<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br>• no data extraction in duplicate<br>• no RoB assessment in the individual studies included in the review<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>not mentioned |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | • **RT**<br>· Baseline: ± SD: 2.2±0.3<br>· 6 months: ± SD: 4±1.8<br>· 12 months: ± SD: 3.9±1.9<br><br>**Functional & Psychological modifications**<br>• urinary symptoms related to incontinence more than sexual and bowel dysfunction are able to induce PD, anxiety or depression worsening | | |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| ADT | androgen deprivation therapy |
| AS | active surveillance |
| AT | ablative therapy |
| BMI | body mass index |
| EBRT | external beam radiotherapy |
| ED | erectile dysfunction |
| GI | gastrointestinal |
| GU | genitourinary |
| HIFU | high-intensity focused ultrasound |
| HRQoL | health-related quality of life |
| ISUP | International Society of Urological Pathology |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| OR | odds ratio |
| ORP | open radical prostatectomy |
| PCa | prostate cancer |
| PD | psychological distress |
| PSA | prostate-specific antigen |
| QOL | quality of life |
| RAD | radical treatment |
| RARP | robot-assisted radical prostatectomy |
| RCT | randomised controlled trial |
| RD | risk difference |
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| RT | radiotherapy |
| UI | urinary incontinence |
| yrs | years |

## *66. Übergreifende Suche: Welche Vor- und Nachteile haben die Therapien (Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie) hinsichtlich Effektivität, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms überlegen?*

**Einschluss:** SRs; ab 2018
**Population:** nicht-metastasiertes Prostatakarzinom
**Endpunkte:** Effektivität (Zeit zur Metastasen/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
**Intervention:** Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, **Prostatektomie**, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie
**Vergleich:** eine andere Strahlentherapie, moderate und extreme Hypofraktionierung, Prostatektomie, Brachytherapie, Watchful Waiting, Aktive Überwachung, Hormontherapie

Die Literaturrecherche ergab für diese Schlüsselfrage drei umfassende Vergleichsstudien und zwei Netzwerk-Metaanalysen (veröffentlicht zwischen 2018 und 2021). In der umfassenden Vergleichsstudie von Wilt 2021 mit ausschließlich randomisierten kontrollierten Studien wurden onkologische Endpunkte (Mortalität, Zeit bis zur Metastasierung/Progression) und patientenrelevante Endpunkte (erektile Dysfunktion, Urinfunktion, Darmfunktion, Toxizitäten) berichtet. Die Netzwerk-Metaanalyse von Zhen 2021 mit randomisierten Studien und retrospektiven Studien berichtete getrennt nach Studiendesign über onkologische Endpunkte (Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität). Die Netzwerk-Metaanalyse von Chen 2018 mit Kohortenstudien berichtete über einen onkologischen Endpunkt (Gesamtüberlebensrate). In einer weiteren umfassenden Vergleichsstudie von Adam 2018 mit randomisierten Studien, prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien wurde ein patientenrelevanter Endpunkt (gesundheitsbezogene Lebensqualität) untersucht. Eine weitere umfassende Vergleichsstudie von Avila 2018 mit randomisierten Studien und prospektiven Längsschnittstudien berichtete ausschließlich über patientenrelevante Endpunkte (Urinfunktion, Darmfunktion und sexuelle Funktion).

| Referenz | Studiencharakteristika/ LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Umfassende Vergleichsstudien zu onkologischen & patientenrelevanten Outcomes** | | | | | | | | |
| **Wilt 2021**<br><br>PMID: 33350857 | Comparative Effectiveness Review/ Systematic Review<br><br>n=17 studies published between 2004 & 2020<br><br>Study design<br>n=17 RCTs<br><br>Study locations:<br>not reported<br><br>Seach date:<br>from January 2013 to January 2020<br><br>**1**- | The purpose was to identify new information and update previous Agency for Healthcare Research and Quality and American Urological Association funded reviews evaluating treatments for clinically localized prostate cancer. | clinically localized prostate cancer (CLPC) | • WW<br>• PSA-based AM<br>• AS<br>• RP<br>• EBRT<br>• 3D-CRT + ADT<br>• EBRT + ADT<br>• ERBT + neoadjuvant & concurrent ADT<br>• conventionally fractionated EBRT | • RP<br>• AM<br>• PDT<br>• EBRT<br>• EBRT + ADT<br>• 3D-CRT + ADT with LDR-PB boost<br>• EBRT + concurrent & adjuvant ADT<br>• ultra-hypofractionated EBRT | **WW vs. RP**<br><br>• **All-cause mortality (~20-yrs follow-up)** (2 RCTs):<br>SPCG-4: RR 1.23 (95% CI: 1.10-1.38)<br>PIVOT: RR 1.09 (95% CI: 0.98-1.22)<br><br>• **All-cause mortality (~25-yrs follow-up)**<br>(1 RCT): RR 1.12 (95% CI: 1.03-1.2)<br><br>• **PCa-specific mortality (~20-yrs follow-up)** (2 RCTs):<br>SPCG-4: RR 1.57 (95% CI: 1.19-2.07)<br>PIVOT: RR 1.54 (95% CI: 0.97-2.45)<br><br>• **PCa-specific mortality (~25-yrs follow-up)** (1 RCT): RR 1.54 (95% CI: 1.19-2.00)<br><br>• **Metastases (~20-yrs follow-up)** (1 RCT):<br>RR 1.54 (95% CI: 1.24-1.93)<br><br>• **Metastases (~25-yrs follow-up)** (1 RCT): | • RP reduces mortality vs WW in clinically detected CLPC but causes more harms. Effectiveness may be limited to younger men and those with intermediate risk disease. | **Quality assessment:**<br>Performed with Cochrane ROB tool; results not available<br><br>**Limitations:**<br>• no validated thresholds exist to define effect size magnitude to determine "clinically important differences" or establish criteria to define "small", "moderate" or "large" effects by intervention or across outcomes; therefore, varying thresholds to define effect size estimates (whether by patients, clinicians, health systems or guideline members) may alter certainty of evidence & clinical/policy decisions<br>• no studies assessed the role of AS or the role of WW in men with screen detected CLPC; additionally, no studies evaluated the |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | RR 1.63 (95% CI: 1.3-2.00)<br><br>• **Metastases/systemic progression (~20-yrs follow-up)** (1 RCT): RR 1.45 (95% CI: 0.98-2.14)<br><br>• **Erectile dysfunction (10 yrs follow-up)** (1 RCT): RR 0.82 (95% CI: 0.72-0.93)<br><br>• **Urinary incontinence (>1 pad per day)** (1 RCT): RR 0.25 (95% CI: 0.12-0.53)<br><br>**RP vs. AM** (1 RCT)<br><br>• **All-cause mortality (10 yrs follow-up):** RR 0.92 (95% CI: 0.65-1.30)<br><br>• **PCa-specific mortality (10 yrs follow-up):** Peto OR 0.62 (95% CI: 0.20-1.87)<br><br>• **Metastases (10 yrs follow-up):** Peto OR 0.40 (95% CI: 0.22-0.72)<br><br>• **Urinary incontinence (pad use) (72 months follow-up):** RR 2.07 (95% CI: 1.44-2.98)<br><br>• **Erectile dysfunction (72 months follow-up):** RR 1.19 (95% CI: 1.10-1.28)<br><br>• **Fecal incontinence (72 months follow-up):** Peto OR 0.74 (95% CI: 0.31-1.75)<br><br>**RP vs. EBRT + ADT** (1 RCT)<br><br>• **All-cause mortality (10 yrs follow-up):** RR 0.99 (95% CI: 0.69-1.04)<br><br>• **PCa-specific mortality (10 yrs follow-up):** Peto OR 1.23 (95% CI: 0.33-4.58) | | comparative effectiveness of interventions of men diagnosed or undergoing surveillance using MRI assessment and targeted biopsies<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no comprehensive literature search strategy (experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect<br>• no interpretation /discussion of the likely impact of RoB on the results<br>• no investigation of heterogeneity<br>• no investigation of publication bias<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>This project was funded under Contract No. HHSA290201500008I/Task Order 75Q80119F32008 from the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services (HHS). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | • **Metastases (10 yrs follow-up):** Peto OR 0.80 (95% CI: 0.38-1.67)<br><br>• **Urinary incontinence (72 months follow-up):** RR 4.90 (95% CI: 2.91-8.26)<br><br>• **Erectile dysfunction (72 months follow-up):** RR 1.15 (95% CI: 1.07-1.23)<br><br>• **Fecal incontinence (72 months follow-up):** Peto OR 0.48 (95% CI: 0.22-1.01) | | |
| **Netzwerk-Metaanalysen zu onkologischen Outcomes** | | | | | | | | |
| **Zhen 2021**<br><br>PMID: 34319588 | Systematic review with network meta-analysis<br><br>n=22 studies:<br>published between 2004 & 2019<br><br>Study design:<br>n=7 RCT<br>n=15 retrospective<br><br>Study locations:<br>Japan, USA, United Kingdom, Sweden, Norway, Canada, Chile, Italy<br><br>Seach date:<br>from January 2004 to June 2020<br><br>• **studies overall: 2+**<br><br>• **RCTs analyses: 1-** | Comparison on the relative efficacy and prognosis benefits of radical prostatectomy, active surveillance and radiotherapy on cancer-specific mortality (CSM) and all-cause mortality (ACM). | patients with low-risk PCa<br>n=185.363<br><br>Sample size:<br>• 147–60.290 patients<br>• median sample size: 1.548 patients<br>• n=9 studies included <1.000 patients<br>• n=4 studies included more than 20.000 patients<br><br>Age:<br>• mean or median ages: from 50 to 74.1 yrs<br>• mean age: 65.2 yrs<br>• 3 studies: no data<br><br>Median follow-up period<br>• based on individual | radical prostatectomy (RP) | • active surveillance (AS)<br><br>• radiotherapy (RT)<br>· external beam radiotherapy (EBRT)<br>· brachytherapy (BT) | *In the following, only the results of the RCTs are presented for the pairwise meta-analysis of CSM & ACM (reason: deviations in the pooled observational & RCT data in the text & figures)*<br><br>**Pairwise meta-analysis of CSM**<br><br>**RP vs. AS** (4 RCTs)<br>OR: 0.61 (95% CI: 0.40, 0.92); I²=0%<br><br>**RP vs. EBRT** (5 RCTs)<br>OR: 0.54 (95% CI: 0.40, 0.72); I²=0%<br><br>**RP vs. BT** (1 RCT)<br>OR: 0.91 (95% CI: 0.31, 2.63); I²=not applicable<br><br>**Pairwise meta-analysis of ACM**<br><br>**RP vs. AS** (2 RCTs)<br>OR: 0.77 (95% CI: 0.51, 1.16); I²=51%<br><br>**RP vs. EBRT** (4 RCTs)<br>OR 0.63 (95% CI: 0.47, 0.84); I²=6%<br><br>**Network meta-analysis for CSM**<br>*The pooled results of the retrospective studies & the RCTs are presented below.*<br><br>**RP vs. EBRT**<br>OR: 0.66 (95% CI: 0.46-0.97) | • In this Bayesian analysis on low-risk PCa, the best oncological outcomes were accomplished by RP or BT.<br><br>• BT for low-risk PCa was associated with a similar risk of CSM when compared with RP; both RP & BT demonstrate a significantly increased risk of CSM when compared with EBRT and AS.<br><br>• While in terms of ACM, four treatment modalities posed comparable risks though brachytherapy ranked first in the histogram. | **Quality assessment:**<br>• majority of RCTs were of high quality, one study was of unknown risk<br>• 9 out of 15 retrospective studies were of high quality<br>• there were no studies that should have been excluded due to poor quality or different baseline characteristics<br><br>**Heterogeneity:**<br>• pairwise meta-analysis: none of the aforementioned variables (publication year, age of participants, follow-up period, research quality) was the source of heterogeneity<br>• network meta-analysis: heterogeneity was not reported<br><br>**Limitations:**<br>• very low quality of the evidence as a result of the sparse data currently available and the small number of RCTs. Some of the studies were retrospectively designed which may lead to a possible limitation of selection bias, |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | patient data (interquartile range): 7.05 yrs (3.8–15) | | | **RP vs. AS**<br>OR: 0.46 (95% CI: 0.34-0.64)<br><br>**RP vs. BT**<br>OR: 0.63 (95% CI: 0.41-1.03)<br><br>**rank probabilities**<br>• BT (0%), RP (0%) & EBRT (4%) are three recommended options for low-risk PCa in terms of ACM<br><br>**Network meta-analysis for ACM**<br>n=14 studies on RP, AS, EBRT & BT<br>• Based on the established network, compared with results from the traditional pairwise meta-analysis, although BT failed to show a clinically superior advantage for ACM over other treatment modalities, according to rank probability, BT was still recommended as the optimal choice in terms of ACM followed by RP (2%), EBRT (43%) & AS (56%)<br>• no statistical difference among four treatments in ACM as outcome<br>• all the potential scale reduction factors were close to 1.00, so the model was proven convergent & stable<br>• in terms of the node spilt analysis, all p values exceeded .05 & consistency model was selected according to our 3-level hierarchical model, whether included study is observational study or RCT would not increase heterogeneity to our meta-analysis; thus, the adjustment is not needed | | detection bias and performance of analysis bias; thus, a 3-level hierarchical Bayesian model was built to make the results more convincible<br><br>• Bayesian framework yielded wider CI than pairwise meta-analysis because the framework accounted for the uncertainty in the estimation of the heterogeneity. The estimate of network meta-analysis was less precise than the estimate from the pairwise meta-analysis which may result in inconsistency between pairwise meta-analysis & network meta-analysis<br><br>• this study included the time span over 1999–2017, during which patient characteristics & diagnosis approaches may have changed a lot<br><br>• this research is a network meta-analysis; the researchers could only provide indirectly comparison<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:** not reported |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Chen 2018**<br><br>PMID: 29788736 | Network meta-analysis<br><br>n=9 studies published between 2004 & 2016<br><br>Study design<br>n=9 cohort studies (two-arm trials)<br><br>Study locations<br>Canada, America, Japan<br><br>Seach date<br>from the inception of the study till February 2017<br><br>**2+** | We aim to conduct a network meta-analysis to compare the overall survival rate of RT, ET, CRYO, RP, RT+ET and RP+ET regimens in the treatment of T1-T3. | T1-T3 prostate cancer<br><br>n=20.644 patients<br><br>sample size:<br>119-14.126 patients<br><br>Age: between 60 and 85 yrs | • RT<br>• RT + ET<br>• RP<br>• RP + ET<br>• CRYO<br>• ET | • RT<br>• ET<br>• RP + ET | **Pairwise meta-analysis for OS**<br>• **RP+ET vs. RT+ET** (1 study)<br>OR 6.42 (95% CI: 0.75~54.61)<br><br>• **RP vs. ET** (1 study)<br>OR 2.81 (95% CI: 2.09~3.78)<br><br>• **RP+ET vs. ET** (1 study)<br>OR 3.15 (95% CI: 1.80~5.50)<br><br>**Main results of network meta-analysis**<br><br>• **RT vs. RP+ET**<br>OR 0.09 (95% CI: 0.00~1.13)<br><br>• **ET vs. RP+ET**<br>OR 0.31 (95% CI: 0.07~1.46)<br><br>• **CRYO vs. RP+ET**<br>OR 0.10 (95% CI: 0.00~1.87)<br><br>• **RP vs. RP+ET**<br>OR 0.89 (95% CI: 0.10~7.91)<br><br>• **RT+ET vs. RP+ET**<br>OR 0.11 (95% CI: 0.00~1.31)<br><br>**SUCRA values of OS**<br><br>• **RT** 32.33%<br>• **ET** 57.83%<br>• **CRYO** 39.83%<br>• **RP** 84.83%<br>• **RT+ET** 45.00%<br>• **RP+ET** 89.50%<br><br>• **RP + ET** regimen occupied the first place (89.5%) in terms of OS<br>• **RP** regimen came second (84.83%) | Our findings indicate that the RP+ET regimen had better efficacy on improving the overall survival rate of T1-T3 PC patients, and the RP regimen ranked second. | **Quality assessment:**<br>Performed with Newcastle-Ottawa Scale; results not available<br><br>**Limitations:**<br>• the amount of included literature in the meta-anylsis is relatively small and a sensitivity analysis could not be carried out<br>• there was a difference in the number of participants in the pairwise comparison among interventions, and differences in the study of different comparisons, which may impact the results of the study<br>• the dosage and duration of drugs used in the study could not be listed due to incomplete relevant data and non-cooperating authors<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of content were not included/consulted)<br>• no study selection in duplicate<br><br>**Conflicts of interest:**<br>not reported<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>not reported |
| **Umfassende Vergleichsstudien zu patientenrelevanten Outcomes** | | | | | | | | |
| **Adam 2018**<br><br>**PMID: 29361950** | Systematic review<br><br>n=13 studies published between 2000 & 2016 | To identify all studies assessing health-related quality of life (HRQoL) among long-term prostate cancer (PC) | • localized PC (defined as TNM stage T1 & T2)<br>• long-term PC survivors | • radical prostatectomy (RP)<br>• external beam radiotherapy (EBRT)<br>• androgen deprivation therapy (ADT)<br>• active surveillance (AS) | | **HRQoL for localized PC**<br>• n=3 studies (+ CGP)<br>• AS vs. RP vs. EBRT (1 RCT)<br>• RP vs. EBRT (1 RCT)<br>• AS vs. EBRT (1 observational study) | • robust data from two RCTs and one observational study, comparing HRQoL by primary intervention in localized PC survivors, | **Quality assessment:**<br>was performed, but the quality of evidence are not available<br><br>**Heterogeneity:** |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Study design<br>• n=3 RCTs<br>• n=7 observational prospective cohort studies<br>• n=3 observational retrospective cohort studies<br><br>Study locations<br>Norway, UK, Sweden, US, Italy, Denmark, Japan, Netherlands<br><br>Search date<br>in January 2017<br><br>**2-** | survivors by primary intervention. | • primary intervention<br><br>Sample size<br>46-1.463 patients<br><br>Age:<br>between 62 & 80 yrs<br><br>Follow-up:<br>between 5 & 14.7 yrs | • watchful waiting (WW)<br>• controls from the general population (CGP) | · These 3 studies show long-term survivors with localized stage PC have comparable HRQoL independent from the chosen intervention.<br>· PC survivors don't experience any reduction in their HRQoL (just deficits in physical function, when compared with CGP (n=1 observational study)<br>· EBRT had an effect on bowel function (n=1 RCT; n= 1 observational study)<br>· RP had the greatest negative effect on urinary & sexual function, compared to survivors on AS or survivors treated with EBRT (n=1 RCT) | suggest that HRQoL does not seem to differ by intervention. | • heterogeneous studies: varied in terms of intervention comparison groups, instruments used, and whether/how studies reported results on primary interventions for localized PC, locally advanced PC, or on both together without distinction<br><br>**Limitations:**<br>• systematically reported but not pooled main results<br>• due to the limitations and variations of the instruments, and comparison groups of the included studies, result pooling was not possible for the observational studies, or for the RCTs<br><br>**AMSTAR-2**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched)<br>• no interpretation/ discussion of the likely impact of RoB on the results<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>none |
| **Ávila 2018**<br><br>**PMID: 29673922** | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=60 studies published between 2005 & 2017<br><br>Study design<br>• n=8 RCTs<br>• n=52 prospective longitudinal studies | To assess the impact of primary treatments with curative intention in patients with localized prostate cancer, measured with Patient-Reported Outcomes (PROs), and to examine differences among modalities within treatments. | • clinically localized PCa<br>• primary treatments with curative intention<br><br>Age Median:<br>56-75 yrs<br><br>Sample size<br>16-1.806 patients | • Radical Prostatectomy (RP)<br>· Robot-Assisted (RA)<br>· Laparoscopic Prostatectomy (LP)<br>· Open Radical Prostatectomy (ORP)<br><br>• external Radiotherapy (eRT)<br>· Proton Therapy (PT)<br>· Stereotactic (SB)<br>· Intensity Modulated (IM)<br>· External Beam (EB)<br>· 3-Dimensional (3D) | **Radical Prostatectomy (among subgroups: RA, LP, ORP) at 1st year**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· large worsening<br>· no statistically significant differences<br>· n=15 studies, $I^2$=77.3%<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· small improvement<br>· n=15 studies, $I^2$>54.0% | • no remarkable differences in PRO appeared between modalities within each treatment<br><br>• available evidence supports brachytherapy as possible alternative to radical prostatectomy for patients seeking an attempted curative treatment limiting the | **Quality assessment:**<br>• low RoB: n=34 studies<br>• moderate RoB: n=16 studies<br>• high RoB: n=10 studies<br><br>**Heterogeneity:**<br>• the different treatment modalities were a source of heterogeneity<br><br>**Limitations:** |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Study locations<br>not reported<br>Seach date<br>from January 2005 to March 2017<br><br>2+ | | follow-up<br>• 12–24 months (n=55 studies)<br>• 5 yrs (n=3 studies)<br>• 6 yrs (n=2 studies) | radiotherapy)<br>• interstitial Brachytherapy (iBT)<br>· low-dose-rate Brachytherapy (LDR-BT)<br>· high-dose-rate Brachytherapy (HDR-BT)<br><br>• High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)<br><br>• Active Surveillance (AS)<br><br>→ **there were no comparison groups** | • **urinary function**<br>· moderate-large worsening without statistically significant<br>· n=24 studies, $I^2$=83.3%<br><br>• **urinary function**<br>· presented stability<br>· n=24 studies, $I^2$=84.4%<br><br>• **sexual function**<br>· large worsening<br>· n=25 studies, $I^2$=92.9%<br><br>• **sexual bother**<br>· moderate worsening<br>· n=23 studies; $I^2$=91.6%<br><br>• **bowel function**<br>· changes negligible<br>· n=19 studies, $I^2$=77.7%<br><br>• **bowel bother**<br>· changes negligible<br>· n=19 studies, $I^2$=46.6%<br><br>*→ until here: most of the data come from ORP cohorts*<br><br>**External Radiotherapy (among subgroups: PT, SB, IM, EB, 3D) at 1st year**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· small worsening without statistically significant differences among modalities<br>· n= 14 studies, $I^2$=23.1<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· almost all analyses showed no change<br>· n=15 studies, $I^2$=76.8 %<br><br>• **urinary function**<br>· worsening is negligible in most analyses<br>· n=21studies, $I^2$=44.2%<br><br>• **urinary bother:**<br>· worsening is negligible in most analyses | risk for urinary incontinence and sexual dysfunction | • final exclusion of studies is not completely comprehensible<br>• the relatively few studies with follow-up beyond 2 years limited the mid-and long-term evidence available<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no comprehensive literature search strategy (e.g. not searched at least 2 databases; trial/study registries were not searched)<br>• no data extraction in duplicate<br><br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>was described in detail in the study |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | · n= 19 studies, $I^2$= 59.6%<br><br>• **sexual function at the 1st and 2nd year**<br>· moderate worsening, except for stereotactic radiotherapy, with no change<br>· n=24 studies, $I^2$= 64,9%<br><br>• **sexual bother**<br>· high heterogeneity<br>· n=15 studies, $I^2$= 85.8%<br><br>• **bowel function**<br>· changes were small in most analyses<br>· n=23 studies, $I^2$=62.5%<br><br>• **bowel bother**<br>· changes were small in most analyses<br>· n=19 studies, $I^2$=46.6%<br>· moderate worsening was observed only<br>for the modalities of external beam &<br>3D radiotherapy<br><br>**Brachytherapy (among subgroups: LDR-BT, HDR-BT) at 1st year**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· small worsening<br>· just LDR<br>· n=6 studies, $I^2$=0%<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· small worsening<br>· just LDR<br>· n=7 studies, $I^2$=35.3%<br><br>• **urinary function**<br>· small worsening<br>· n=9 studies, $I^2$=61.7%<br><br>• **urinary bother**<br>· small worsening<br>· n=9 studies, $I^2$=65%<br><br>• **sexual function**<br>· small worsening | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | · n=8 studies, $I^2$= 18.5%<br><br>• **sexual bother**<br>· small worsening<br>· n=8 studies, $I^2$= 47.7%<br><br>• **bowel bother**<br>· small worsening also estimated for almost all bowel bother evaluations<br><br>• **bowel function**<br>· changes in bowel function were mainly negligible<br><br>Differences between low- and high-dose-rate brachytherapy were not statistically significant, except for sexual function at the 3rd year<br><br>**High-Intensity Focused Ultrasound**<br>**1 year after diagnosis**<br>• no statistically significant change<br>• n=3 studies, $I^2$=0%<br><br>**Active Surveillance**<br>**1 year after diagnosis**<br><br>• **urinary incontinence**<br>· n=2 studies<br>· MD IV: -0.15 (95% CI: -0.47, 0.17), $I^2$=89%<br><br>• **urinary irritative-obstructive**<br>· n=2 studies<br>· MD IV: 0.05 (95% CI: -0.09, 0.19) $I^2$= 44%<br><br>• **sexual function**<br>· n= 4 studies<br>· MD IV: -0.18 (95%CI: -0.38, 0.03), $I^2$=64%<br>• **bowel function**<br>· n=2 studies<br>· MD IV: 0.02 (95%CI: -0.08, 0.13), $I^2$=0%<br><br>• **bowel bother**<br>· n=2 studies<br>MD IV: 0.07 (95%CI: -0.08, 0.22), $I^2$=0% | | |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| 3D | 3-Dimensional radiotherapy |
| 3D-CRT | 3-dimensional conformal radiation therapy |
| ACM | all-cause mortality |
| ADT | androgen deprivation therapy |
| AM | active monitoring |
| AS | active surveillance |
| BT | brachytherapy |
| CGP | controls from the general population |
| CLPC | clinically localized prostate cancer |
| CRYO | cryoablation |
| CSM | cancer-specific mortality |
| EB | External Beam |
| EBRT | external beam radiation therapy |
| EMP | estramustine phosphate |
| eRT | external Radiotherapy |
| ET | endocrine therapy |
| HDR-BT | high-dose-rate Brachytherapy |
| HIFU | High-Intensity Focused Ultrasound |
| HRQoL | health-related quality of life |
| iBT | interstitial Brachytherapy |
| IM | Intensity Modulated |
| LDR-BT | low-dose-rate Brachytherapy |
| LDR-PB | low dose rate - prostate brachytherapy |
| LHRH | luteinizing hormone-releasing hormone |
| LP | Laparoscopic Prostatectomy |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| OR | odds ratio |
| ORP | Open Radical Prostatectomy |
| OS | overall survival |
| PC | prostate cancer |
| PCa | prostate cancer |
| PDT | photodynamic therapy |
| PIVOT | Prostate Cancer Intervention vs Observation Trial |
| PROs | Patient-Reported Outcomes |
| PSA | prostate specific antigen |
| PT | Proton Therapy |
| RA | Robot-Assisted |
| RCT | randomised controlled trial |
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| RR | risk ratio |
| RT | radiotherapy |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| SB | Stereotactic |
| SPCG4 | Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 |
| SUCRA | surface under the cumulative ranking curves |

| | |
|---|---|
| WW | watchful waiting |
| yrs | years |

## *67. Ist ein OP-Verfahren (offen, roboterassistiert oder konventionell-laparoskopisch) hinsichtlich onkologischer Effektivität und kurz- bzw. langfristiger Komplikationen überlegen?*

Population: Männer mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom
Intervention: offen, roboterassistiert oder konventionell-laparoskopisch Prostatektomie
Vergleich: offen, roboterassistiert oder konventionell-laparoskopisch Prostatektomie
Endpunkte: Effektivität (Zeit zur Metastasierung/Progression), Mortalität (CSS, PFS, OS), Morbidität (unerwünschte Wirkungen/Toxizitäten) und Lebensqualität
Nur systematische Übersichtsarbeiten inkludieren, die ausschließlich RCT beinhalten oder separate Auswertungen für RCT tätigen.

**Zusammenfassung der Evidenzgrundlage des bisherigen Hintergrundtextes**

Die radikale Prostatektomie ist als lokale Therapie in der aktuellen Version der Leitlinie abgebildet als eine primäre Therapieoption bei lokal begrenztem (Kapitel 6.3.1) sowie lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (PCa; Kapitel 6.4.1) (S3-LL Prostatakarzinom, Version 7.0).
Für das lokal begrenzte PCa werden hier vier grundlegende Operationsformen benannt (retropubisch - offen (Hinweise zu Schmerzmittelgebrauch und Katheter-Verweildauer); perineal (geringe Invasivität, geringer Blutverlust); (roboter-assistiert-) laparoskopisch (intra-, extraperitoneal) (Hinweis auf Lernzeitkurve; Operationszeit; UAE). Es wird eine begrenzte Datenlage aus nicht-randomisierten, vergleichenden, meist retrospektiven Studien beschrieben sowie laut dem aktuellem Hintergrundtext vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Komplikationsrate, Tumorkontrolle und Kontinenz sowie Potenz (S3-LL Prostatakarzinom, Version 7.0).
Für das lokal fortgeschrittene PCa werden in der aktuellen Version der Leitlinie eine RCT, Kohortenstudien, Fallserien sowie eine systematische Übersichtsarbeit angegeben. Der Hintergrundtext berichtet, dass keine Aussagen zu Vergleichen (Watchful Waiting, Strahlentherapie, Brachytherapie) getroffen werden können. Die RCT (Akakura et al. J Clin Oncol. 2006) wies keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamt- und krebsspezifischem Überleben aus (Vergleich: radikale Prostatektomie vs. externe Radio-/Strahlentherapie (jeweils mit ergänzender Hormontherapie)). Zu roboterassistierten laparoskopischen Verfahren waren bis 2011 nur Fallserien verfügbar; zu cT3/cT4 Tumoren konnten auf Grund limitierter Evidenz keine Empfehlung formuliert werden (S3-LL Prostatakarzinom, Version 7.0).

**Eingeschlossene Arbeiten (aktuell)**

Aus der aktuellen systematischen Literatursuche zu operativen Verfahren (offen, roboterassistiert oder konventionell-laparoskopisch) und onkologischen Effekten sowie Komplikationen wurden **sieben systematische Übersichtsarbeiten (publiziert zwischen 2018 und 2024) eingeschlossen**, welche roboterassistierte Verfahren mit laparoskopischen Verfahren oder der offenen Prostatektomie verglichen (auch der Vergleich laparoskopisch oder roboterassistiert vs. offenes Verfahren ist beschrieben). Unter anderem berichtet werden die Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (wie postoperativer Schmerz; Hernien) sowie funktionale Ergebnisse (Potenz und Kontinenz) und Komplikationen.

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Systematische Reviews** | | | | | | | | |
| *robot-assisted radical prostatectomy (RARP)* *vs. laparoscopic radical prostatectomy (LRP)* | | | | | | | | |
| **Martins et al 2024** **PMID: 38598102** **(1)** included RCT Holze et al. Prostate 2022 (PCa) | systematic review and meta-analysis LoE 2+ (overall) **LoE 1+ (RCT)** n = 25 articles (n = 8,330 | to compare overall postoperative QoL after RS versus conventional MIS across malignancies | (overall: adult patients undergoing resection of cancer) prostate cancer patients (LG n = 63 to 487; RG n = 104 to 1310) | (overall: robotic surgery (RS)) for PCa robotic-assisted radical prostatectomy (RARP) | (overall: minimally invasive surgery (MIS), e. g. laparoscopic surgery (LS) or video-assisted thoracic surgery (VATS)) for PCa | mortality (CSS, PFS, OS) n. r. morbidity n. r. safety n. r. QoL | robotic and conventional MIS approaches produce similar postoperative QoL after oncologic surgery for various tumor type RS may afford improved postoperative QoL in patients undergoing | AMSTAR-2 low (e. g. no list of excluded studies) in accordance to PRISMA guidelines note: authors included all cancer groups (bladder, lung, prostate, rectum, stomach, uterus) |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [source 34]<br><br>Kim et al. 2018 (rectum)<br>[source 8]<br>Jin et al. 2023 (lung)<br>[source 23]<br>Khan et al. 2015 (bladder)<br>[source 41]<br>Jayne et al. 2019 (rectum)<br>[source 46] | men); with n = 5 RCT<br><br>for PCa n = 6 studies (n = 1 RCT)<br><br>(search until Nov 2023)<br><br>PROSPERO (CRD42022318915) | | mean/median age 64 to 67.5<br><br>robotic system: unspecified or Da Vinci Robot/Si | | laparoscopic radical prostatectomy (LRP) | RG (robotic group) vs. LG (laparoscopic group)<br><br>overall<br>SMD − 0.78 (95% CI − 1.28; − 0.29); n = 6 studies (n = 1,336 vs. 3,220 men)<br><br>RG mean 0.9 (SD 0.14) to 92.33 (SD 11.4835)<br>LG mean -0.108 (SD 0.0296) to 91.37 (SD 10.5357)<br><br>for n = 1 RCT<br>SMD -0.01 (95% CI -0.19; 0.16); n = 1 RCT (n = 165 vs. n = 518)<br><br>RG mean 76.3 (SD 17.597<br>LG mean 76.1 (SD 17.89)<br><br><u>sexual function</u><br>(EPIC-26)<br>robotic vs. laparoscopic prostatectomy<br>SMD -0.14 (95% CI: − 0.23; − 0.06]; n = 2 studies (without RCT) | prostatectomies and gastrectomies for cancer | majority of studies (19/27) measured QoL as a primary outcome (for PCa EORTC QLQ-C30; EPIC-CP; EQ-5D-5L questionnaire was used)<br><br>analyses were limited to studies with a low risk of bias<br><br><u>quality assessment</u><br>ROBINS-I<br>Cochrane Risk of Bias 2 (RoB-2) tool<br>GRADE<br><br>n = 3 RCT had a low risk of bias; n = 2 a moderate risk<br><br>observational studies: n = 12 with low risk of bias; n = 9 with moderate risk of bias; n = 1 high risk of bias (supplement)<br><br>authors noted heterogeneity and imprecision (wide CI) – very low overall certainty of evidence |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Haney et al. 2023**<br>**PMID: 37353415**<br>**(2)**<br><br>included RCT<br>Stolzenburg et al. Eur Urol Focus 2022<br>[source 3]<br>clinical-trials.gov; ISRCTN<br>[source 9-10]<br>Asimakopoulos et al. J Sex Med 2011<br>[source 11]<br>Porpiglia et al. Eur Urol Focus 2018<br>[source 12] | systematic review and meta-analysis<br>**LoE 1-**<br><br>n = 5 RCT (n = 1,205 patients) | to perform a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) comparing RARP and LRP for the primary outcome of continence (use of 0 pads or 1 safety pad) at 12 mo after surgery | adults with localised prostate cancer (PCa)<br><br>mean/median age 59.6 to 65 years<br><br>mean/median PSA 6.9 to 8.9 ng/mL | robot-assisted radical prostatectomy (RARP); (both transperitoneal and extraperitoneal approach) | conventional laparoscopic radical prostatectomy (LRP); (both transperitoneal and extraperitoneal approaches) | <u>mortality (CSS, PFS, OS)</u> n. r.<br>biochemical recurrence<br>RARP vs. LRP<br>OR 1.25 (95% CI 0.80; 1.96); n = 85/626 vs. n = 34/349; n = 4 RCT<br><br>91 per 1,000 men vs. 74 per 1,000 men; n = 4 RCT (n = 975 men); low certainty of evidence<br><br><u>morbidity</u><br>continence<br>RARP vs. LRP<br>at 12 months<br>OR 1.95 (95% CI 0.67; 5.62); n = 498/628 vs. 227/284; n = 3 RCT<br><br>886 per 1,000 men vs. 799 per 1,000 men; n = 3 RCT (n = 900 men); low certainty of evidence<br><br>at 6 months (Figure 1)<br>OR 1.88<br>at 3 months (Figure 1) | at 12 mo after surgery there are no differences in continence between RARP and LRP<br>short-term continence benefits of RARP were observed<br>potent patients undergoing RARP consistently show better potency postoperatively | AMSTAR-2 critically low<br>(e. g. no list of excluded studies; did not account for RoB in individual studies when interpreting / discussing results)<br><br><u>quality assessment</u><br>Cochrane risk-of-bias tool<br>GRADE<br><br>n = 1 study was rated as low risk of bias; n = 1 with some concerns (lack of blinding); n = 1 study with high risk of bias (high dropout rate)<br><br>certainty of evidence: low (continence); high (potency); medium (trifecta)<br><br>note: sensitivity analyses were included within supplemental material<br><br><u>limitations</u><br>missing data<br>insufficient evidence for long-term outcomes |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | OR 1.81<br>(CI: narrow)<br><br>potency at 12 months<br>OR 4.05 (95% CI 1.63; 10.09); n = 162/321 vs. 62/171; n = 3 RCT<br><br>691 per 1,000 men vas. 355 per 1,000 men; n = 3 RCT (n = 485 men); high certainty of evidence<br><br>IIEF at 12 months<br>MD 2.80 (95% CI 1.45; 4.15); n = 2 RCT<br><br>mean 2.1 (SD 6.34) vs. 17.77 (SD 6.52); n = 1 RCT<br>mean 9.4 (SD 7.2) vs. 6.8 (SD 6); n = 1 RCT<br><br>trifecta (continent, potent and no recurrence/future treatment)<br>OR 2.00 (95% CI 0.40; 9.89); n = 280/538 vs. n = 111/234; n = 2 RCT<br><br>640 per 1,000 men vs. 470 per 1,000 men; n = 2 RCT (n = | | |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 772 men); low certainty of evidence<br><br>safety n. r.<br><br>QoL n. r. | | |
| **Ma et al. 2023**<br>**PMID: 37070788**<br>**(3)**<br><br>included RCT<br>Coughlin et al. Lancet Oncol 2018<br>[source 16]<br>Asimakopoulos et al. J Sex Med 2011<br>[source 17]<br>Porpiglia et al. Eur Urol 2013<br>[source 18]<br>Stolzenburg et al. Eur Urol 2021<br>[source 19]<br>(4 publications of n = 3 RCT) | systematic review and meta-analysis<br>LoE 2- (overall)<br>**LoE 1- (RCT)**<br><br>(search up to 2022)<br>randomized and non-randomized studies (n = 46 studies (n = 16,700 men); with n = 3 RCT (n = 4 publications) | to explore and evaluate the perioperative, functional, and oncologic outcomes between LRP and RARP | men with prostate cancer | robotic-assisted radical prostatectomy (RARP) | laparoscopic radical prostatectomy (LRP) | *Only pooled data for RCTs shown (LoE 1-)*<br><br>mortality (CSS, PFS, OS) n. r.<br>biochemical recurrence (BCR) rate<br>OR 1.40 (95% CI 0.85; 2.32); p = 0.190;<br>n = 614 vs. n = 259; n = 2 RCT<br><br>morbidity<br>RARP vs. LRP<br>overall continence rate<br>OR 1.60 (95% CI 1.16; 2.20); p = 0.004;<br>n = 659 vs. n = 291; n = 3 RCT<br><br>continence rate<br>at 3 months<br>OR 1.51 (95% CI 1.12; 2.02); p = 0.006;<br>n = 659 vs. n = 291; n = 3 RCT | suggests that RARP can improve functional outcomes compared with LRP; potential advantages in oncologic outcomes<br>(for both meta-analyses, with RCT and non-RCT) | AMSTAR-2 low<br>(e. g. no list of excluded studies)<br><br>quality assessment<br>Cochrane risk of bias tool<br>Newcastle–Ottawa Scale<br><br>(authors note: only high quality studies were included in meta-analysis)<br><br>n = 3 RCT were rated as low risk of bias in most of the domains (unclear or high risk due to allocation and blinding)<br><br>n = 42 non-randomized studies with high quality (NOS)<br><br>no publication bias |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | at 6 months<br>OR 2.66 (95% CI 1.31; 5.40); p = 0.007;<br>n = 112 vs. n = 120; n = 2 RCT<br><br>at 12 months<br>OR 3.52 (95% CI 1.36; 9.13); p = 0.010;<br>n = 112 vs. n = 120; n = 2 RCT<br><br>erectile function<br>overall<br>OR 4.07 (95% CI 2.51; 6.60); p < 0.001;<br>n = 428 vs. n = 225; n = 3 RCT<br><br>recovery rate<br>at 3 months<br>OR 4.25 (95% CI 1.67; 10.82); p = 0.002;<br>n = 346 vs. 196; n = 3 RCT<br><br>at 6 months<br>OR 3.52 (95% CI 1.31; 9.44); p = 0.010;<br>n = 346 vs. n = 196); n = 3 RCT<br><br>at 12 months | | |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | OR 3.59 (95% CI 1.78; 7.27); p < 0.001;<br>n = 346 vs. n = 196; n = 3 RCT<br><br>safety<br>RARP vs. LRP<br>overall complication rate<br>OR 0.87 (95% CI 0.60; 1.25); p = 0.440;<br>n = 674 vs. 319; n = 3 RCT<br><br>QoL n. r. | | |
| *laparoscopic radical prostatectomy(LRP) or robot-assisted radical prostatectomy(RARP) vs. traditional open radical prostatectomy (ORP)* | | | | | | | | |
| **Wang et al. 2023**<br>**PMID: 37721644**<br>**(4)**<br><br>included RCT<br>Coughlin et al. Lancet Oncol 2018<br>[source 25]<br>Yaxley et al. Lancet 2016<br>[source 40]<br>(2 publications of n = 1 RCT) | systematic review and meta-analysis<br>LoE 2+ (overall)<br>**LoE 1+ (RCT)**<br><br>(search until March 2023)<br>n = 21 articles (n = 23,307 men), with n = 1 RCT (n = 2 articles) | to synthesize data from prospective comparative studies to comprehensively review and update the perioperative, short-term, and long-term functional and oncological outcomes of RARP and ORP | men diagnosed with clinically localized PCa | robotic-assisted radical prostatectomy (RARP) | open radical prostatectomy (ORP) | mortality (CSS, PFS, OS) n. r.<br>biochemical recurrence (BCR; PSA≥0.2 ng/mL)<br>RARP vs. ORP<br>OR 0.28 (95% CI 0.09; 0.87); n = 1 RCT; n = 4/157 vs. n = 13/151<br><br>morbidity<br>RARP vs. ORP<br>urinary continence recovery<br>at 6 months<br>OR 0.92 (95% CI 0.48; 1.77); n = 1 RCT; n = | no significant disparities were noted in major complications, postoperative urinary continence recovery, or positive surgical margin (PSM) rates<br><br>the majority of included studies were prospective non-randomized studies | AMSTAR-2 low<br>(e. g. no list of excluded studies)<br><br>quality assessment<br>Newcastle-Ottawa Scale<br>Cochrane Risk of Bias tool<br>ROBINS-I<br><br>n = 1 RCT was rated as moderate risk of bias<br><br>prospective studies were rated as high quality for n = 14 studies (NOS); and |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PROSPERO (CRD42023412248) | | | | | 121/144 vs. n = 114/134<br><br>at 12 months<br>OR 0.85 (95% CI 0.38; 1.89); n = 1 RCT; n = 131/146 vs. n = 123/135<br><br>≥ 24 months<br>OR 0.59 (95% CI 0.23; 1.56); n = 1 RCT; n = 126/138 vs. 124/131<br><br>potency recovery<br>at 6 months<br>OR 1.03 (95% CI 0.59; 1.83); n = 1 RCT; n = 32/144 vs. n = 29/134<br><br>at 12 months<br>OR 1.27 (95% CI 0.77; 2.11); n = 1 RCT; n = 51/146 vs. 40/135<br><br>≥ 24 months<br>OR 1.11 (95% CI 0.68; 1.83); n = 1 RCT; n = 53/138 vs. n = 47/131<br><br><u>safety</u><br>overall complications (Clavien grade ≥ 1) | | n = 19 with moderate or low risk of bias (ROBINS-I); supplement<br><br>evidence for publication bias for erectile function recovery<br><br>heterogeneity was reported |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | rate<br>RARP 13.7% (n = 117/857)<br>ORP 19.1% (n = 105/551)<br>RARP vs. ORP<br>OR 0.61 (95%CI 0.45; 0.83); n = 6 studies<br><br>RCT (complication rate)<br>OR 0.39 (95% CI 0.15; 1.04); n = 1 RCT (n = 6/157 vs. n = 14/151)<br><br>overall major complications (Clavien grade ≥ 3)<br>RARP (n = 24/1,069)<br>ORP (n = 38/1,053)<br>RARP vs. ORP<br>OR 0.65 (95%CI 0.22; 1.88); n = 7 studies<br><br>RCT (major complication rate)<br>OR 0.13 (95% CI 0.02; 1.06); n = 1 RCT (n = 1/157 vs. n = 7/151)<br><br>QoL n. r. | | |
| **Cao et al. 2019**<br>**PMID: 31145297** | systematic review and meta-analysis | to evaluate the perioperative, functional, and | men with clinically | robotic-assisted radical | open radical prostatectomy (ORP) | *Only data for RCTs shown (LoE 1-)* | the available data were insufficient to prove the superiority | AMSTAR-2 critically low<br>(e. g. no list of excluded studies; did not account |

| Referenz | Studien-charakteristika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **(5)**<br><br>included RCT<br>Coughlin et al. Lancet Oncol 2018<br>Yaxley et al. Lancet 2016<br>Guazzoni et al. Eur Urol 2006<br>(n = 3 publications of n = 2 RCT) | LoE 2- (overall)<br>**LoE 1- (RCT)**<br><br>n = 2 RCT; n = 9 prospective comparative studies<br>(n = 15 articles; n = 11 studies)<br><br>(search until Aug 2018)<br>randomized controlled trials and prospective studies | oncological outcomes and cost of robot-assisted radical prostatectomy (RARP), or laparoscopic radical prostatectomy (LRP) comparing with open radical prostatectomy (ORP) in men with clinically localized prostate cancer | localized prostate cancer<br>RARP1 n = 163<br>ORP1 n = 163<br>LRP2 n = 60<br>ORP2 n = 60<br><br>mean/median age 63 years<br>mean/median PSA 6.5 to 7.5 ng/mL | prostatectomy (RARP) / laparoscopic radical prostatectomy (LRP) | | <u>mortality (CSS, PFS, OS)</u> n. r.<br>biochemical recurrence (BCR; PSA ≥ 0.2 ng/mL) rate<br>at 24 months<br>RARP1 n = 4/157 (2.5%)<br>ORP1 n = 13/151 (8.6%)<br>OR 0.28 (95% CI 0.09; 0.87), n = 1 RCT<br><br><u>morbidity</u><br>urinary continence (no pad) at 12 months<br>RARP1 n = 131/146 (89.7%)<br>ORP1 n = 123/135 (91.1%)<br>RARP vs. ORP<br>OR 0.92 (95% CI 0.41; 2.07); n = 1 RCT<br><br>potency recovery (IEF-5) at 12 months<br>RARP1 n = 74/146 (50.7%)<br>ORP1 n = 65/135 (48.1%)<br>RARP vs. ORP<br>OR 1.11 (95% CI 0.69; 1.77); n = 1 RCT | of any surgical approach in terms of postoperative complications, functional and oncologic outcomes<br>meta-analysis indicated potency recovery rate and urinary continence rate at 12 months after RARP and ORP are similar (interpreted with caution)<br><br>further high-quality, multicenter RCT with long-term follow-up are required | for RoB in individual studies when interpreting / discussing results)<br><br><u>quality assessment</u><br>domain based risk of bias evaluation in accordance to the Cochrane Handbook<br>GRADE<br><br>n = 2 RCT were rated as moderate risk of bias<br>(with high and unclear risk of bias for blinding; incomplete outcome data (functional outcomes))<br>authors noted that publication bias could not be excluded<br><br><u>limitations</u><br>small sample size<br>heterogeneity was described |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | safety<br>overall complications<br>RARP1 n = 7/157 (4.5%)<br>ORP1 n = 16/151 (10.6%))<br>RARP vs. ORP<br>OR 0.39 (95% CI 0.16; 0.99); n = 1 RCT<br><br>major complications<br>RARP1 n = 1/157 (0.6%)<br>ORP1 n = 7/151 (4.6%))<br>RARP vs. ORP<br>OR 0.13 (95% CI 0.02; 1.08); n = 1 RCT<br><br>QoL n. r. | | |
| **Ilic et al. 2018**<br>**PMID: 29063728**<br>**(6)**<br><br>included RCT<br>Guazzoni et al. Eur Urol 2006 [source 21]<br>LRP vs. ORP<br>Yaxley et al. Lancet 2016 [source 22] | with support from Cochrane Urology<br><br>systematic review and meta-analyses<br>**LoE 1-**<br><br>(search based on another SR (COCHRANE); up to June 2017) | to determine the effects of laparoscopic radical prostatectomy (LRP), or robot-assisted radical prostatectomy (RARP) compared with open radical prostatectomy (ORP) in men with localized prostate cancer | men with clinically localized prostate cancer not treated previously<br><br>mean age 60 to 62 years<br>mean PSA 6.7 to 7.4 ng/mL | laparoscopic radical prostatectomy (LRP) or robot-assisted radical prostatectomy (RARP) | traditional open radical prostatectomy (ORP) | mortality (CSS, PFS, OS)<br>overall survival n. r.<br><br>prostate cancer specific survival n. r.<br><br>biochemical recurrence-free survival (PSA) n. r.<br><br>morbidity<br>urinary incontinence | there is no evidence for comparative effectiveness of LRP or RARP compared with ORP for oncological outcomes<br>urinary and sexual quality of life appear similar<br><br>overall and serious postoperative complication rates appear similar | AMSTAR-2 critically low<br>(e. g. no list of excluded studies; did not account for RoB in individual studies when interpreting / discussing results)<br><br>quality assessment<br>GRADE<br>authors rated quality of evidence as moderate to low (downgrading for study limitations and imprecision) |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RARP vs. ORP | RCT and pseudo-RCT<br><br>n = 2 studies (n = 428 patients (LRP or RARP (n = 217), ORP (n = 211)) | | | | | mean EPCIC at 3 months<br>LRP/RARP vs. ORP<br>RR n. r.<br>ORP 83.8<br>MD with LRP/RARP<br>1.3 lower (95% CI -4.65; 2.05); n = 1 RCT (n = 248 men); moderate quality of evidence<br><br>erectile dysfunction<br>mean EPCIC at 3 months<br>LRP/RARP vs. ORP<br>RR n. r.<br>ORP 35.0<br>MD with LRP/RARP<br>3.9 higher (95% CI 1.84; 9.64); n = 1 RCT (n = 248 men); moderate quality of evidence<br><br><u>safety</u><br>overall surgical complications<br>LRP/RARP vs. ORP<br>ORP 40 per 1,000<br>difference with LRP/RARP:<br>23 fewer per 1,000 | difference in postoperative pain may be minimal | risk of bias assessment included high risk of bias due to absent of blinding and high as well as unclear risk due to incomplete outcome data (for postoperative pain and quality of life)<br><br>studies used a validated questionnaire such as the urinary domain of the Expanded Prostate Cancer Index Composite)<br><br>authors found no other published systematic reviews of RCT until 2017)<br><br><u>limitations</u><br>small sample size<br>short term outcome assessment |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | RR 0.41 (95% CI 0.16; 1.04); n = 1 RCT (n = 308 patients); low quality of evidence<br><br>serious postoperative complications<br>RARP vs. ORP<br>RR 0.16 (95% CI 0.02; 1.32); n = 1 RCT (n = 308 patients); low quality of evidence<br><br>postoperative pain<br>LRP or RARP vs. ORP<br>MD at 1 day -1.05 (95% CI -1.42; -0.68); n = 2 RCT (n = 428 patients); low quality of evidence<br><br>MD at 1 week -0.78 (95% CI -1.40; -0.17); n = 2 RCT (n = 370 patients); low quality of evidence<br><br>MD at 12-weeks 0.01 (95% CI -0.32; 0.34); n = 1 RCT (n = 250 patients); moderate quality of evidence<br><br><u>QoL</u><br>urinary quality of life<br>MD -1.30 (95% CI -4.65; 2.05); n = 1 | | |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | RCT (n = 248 patients); moderate quality of evidence<br><br>sexual quality of life<br>MD 3.90 (95% CI -1.84; 9.64); n = 1 RCT (n = 248 patients); moderate quality of evidence | | |
| *any type of radical prostatectomy (open retropubic, laparoscopic or robot-assisted laparoscopic)*<br>*(safety)* | | | | | | | | |
| **Alder et al. 2020**<br>**PMID: 31039101**<br>**(7)**<br><br>included RCT<br>Stranne et al. Eur Urol 2010<br>[source 8]<br>data not shown<br>[source 64] | systematic review and meta-analysis<br>LoE 2- (overall)<br>**LoE 1- (RCT)**<br><br>n = 54 studies (n = 101,687 patients); n = 2 RCT and n = 52 cohorts<br>n = 50 studies (quantitative analyses)<br>(search until 2018)<br>PROSPERO (CRD42018095987) | to investigate the incidence of inguinal hernia following radical prostatectomy we compared the incidence after open retropubic radical prostatectomy with the incidence after the laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomies, and using control groups | patients treated with radical prostatectomy for localized prostate cancer | any type of radical prostatectomy (open retropubic, laparoscopic or robot-assisted laparoscopic) | not required | mortality (CSS, PFS, OS) n. r.<br><br>morbidity n. r.<br><br>safety<br>inguinal hernia incidence<br>overall<br>incidence range 3.0% to 19.4% (RARP); 5.2% to 14.0% (LRP); 2.5 to 50% (ORP)<br><br>RARP 7.9% (95% CI 5.0; 10.9); n = 1,468 of 13,018 cases<br>LRP 7.5% (95%CI 5.2; 9.8); n = 99 of 1,332 cases<br>ORP 13.7% (95% CI 12.0; 15.4); n = 5,445 of 56,620 cases | authors found a high incidence of inguinal hernia following radical prostatectomy<br>hernias were primarily of the indirect type<br>highest incidence was noted after ORP, followed by LRP and RARP<br><br>no significant difference between the laparoscopic and robot-assisted group<br><br>incidence was significant higher after ORP than in control (some evidence with same findings for LRP and RARP)<br><br>n = 2 intraoperative prophylactic surgical | AMSTAR-2 critically low<br>(e. g. no list of excluded studies; did not account for RoB in individual studies when interpreting / discussing results; did not discuss small study bias)<br><br>quality assessment<br>Newcastle-Ottawa Scale Cochrane Collaboration tool for randomized clinical trials<br>risk of bias of n = 2 RCT was rated as high or unclear in some domains of the risk of bias tool (e. g. random sequence, allocation, selective reporting)<br><br>authors noted that other studies presented an incidence of 6.1 to 22.0% for inguinal hernia after RP |

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | ORP vs. no treatment<br>11.7% (95% CI 9.2; 14.2); n = 2,867 of 22,734 cases<br>vs. 3.3% (95% CI 2.0; 4.6); n = 5,212 of 121,408 cases<br>n = 8 studies<br><br>for RCT<br>RARP 5.8% (95% CI 4.2; 7.3); n = 50 of 864 cases; n = 1 RCT<br>ORP 12.3% (95% CI 9.1; 15.4); n = 52 of 424 cases; n = 1 RCT<br><br>QoL n. r. | techniques were reported (n = 12 studies), spermatic cord isolation and processus vaginalis transection method | limitation<br>overweighing of retrospective studies (varying follow-up)<br>heterogeneity was reported |

**Abbreviation**
EORTC QLQ-C30 = European organization for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire
EPIC-CP = expanded prostate cancer index composite for clinical practice
EPCIC = Expanded Prostate Cancer Index Composite
EQ-5D-5L = EuroQoL five dimensions questionnaire
IIEF-5 = international index of erectile function
LRP = laparoscopic radical prostatectomy
MD = mean difference
n. r. = not reported
OR = Odds Ratio
ORP = traditional open radical prostatectomy
OS = overall survival
PFS = progression free survival
Qol = quality of life
RARP = robot-assisted radical prostatectomy
ROBINS-I = Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions
RR = risk ratio
SMD = standard mean difference
SR = systematic review

**AMSTAR-2 rating**
(overall confidence in the results) – citation: *Shea at al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.*
**high:** no or one non-critical weakness (SR provides an accurate and comprehensive summary of available studies)

**moderate:** more than one non-critical weakness (SR has more than one weakness but no critical flaws; provide an accurate summary of available studies)
**low:** one critical flaw with or without non-critical weaknesses (SR has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of available studies)
**critically low:** more than one critical flaw with or without non-critical weaknesses (SR has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of available studies)
(**critical flaw categories** of AMSTAR-2 (short version): 2 (prior established methods; justification of significant protocol deviations); 4 (comprehensive literature search); 7 (list of excluded studies with justification); 9 (satisfactory technique for assessing risk of bias); 11 (appropriate methods for meta-analysis); 13 (accounting for risk of bias when discussing and interpreting results); 15 (adequate investigation of publication bias and discussing the impact))

**Zusatzinformation**

Es wurde interessante Zusatzinformation identifiziert; unter anderem zu weiterführender Information (z. B. Unterschiede/Gemeinsamkeiten in der PSA -, Gleason Score-, cT-Stadien-Klassifikation der Betroffenen sowie operationsbezogene Erhebungen (8); oder zur Qualitätsentwicklung/-sicherung über die Zeit – als am besten untersucht in der Literatur wurde in der Arbeit die roboter-assistierte radikale Prostatektomie (RAPR) beschrieben (n = 30 Studien), gefolgt von der laparoskopischen radikalen Prostatektomie (LRP, n = 17 Studien) (9)). Diese Arbeiten wurden aus den primären Ergebnissen ausgeschlossen, da sie nicht die Einschlusskriterien erfüllten; sie werden hier nur als Zitation zur Kenntnis aufgeführt.

**Literatur**

1. Martins RS, Fatimi AS, Mahmud O, Mahar MU, Jahangir A, Jawed K, et al. Quality of life after robotic versus conventional minimally invasive cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. J. 2024;18(1):171.
2. Haney CM, Kowalewski KF, Westhoff N, Holze S, Checcuci E, Neuberger M, et al. Robot-assisted Versus Conventional Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. Eur Urol Focus. 2023;9(6):930-7.
3. Ma J, Xu W, Chen R, Zhu Y, Wang Y, Cao W, et al. Robotic-assisted versus laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer: the first separate systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and non-randomised studies. Int J Surg. 2023;109(5):1350-9.
4. Wang J, Hu K, Wang Y, Wu Y, Bao E, Wang J, et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J. 2023;17(6):2617-31.
5. Cao L, Yang Z, Qi L, Chen M. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(22):e15770.
6. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. BJU Int. 2018;121(6):845-53.
7. Alder R, Zetner D, Rosenberg J. Incidence of Inguinal Hernia after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2020;203(2):265-74.
8. Moretti TBC, Magna LA, Reis LO. Surgical Results and Complications for Open, Laparoscopic, and Robot-assisted Radical Prostatectomy: A Reverse Systematic Review. Eur Urol Open Sci. 2022;44:150-61.
9. Grivas N, Zachos I, Georgiadis G, Karavitakis M, Tzortzis V, Mamoulakis C. Learning curves in laparoscopic and robot-assisted prostate surgery: a systematic search and review. World J Urol. 2022;40(4):929-49.

# 68. Zusatzinformation

## *69. Z-ET_NMA_hormone-sensitive-PCa*

| Referenz | Studien-charakteristika<br><br>LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Roy et al. et al. 2024<br><br>PMID: 38570246 | network meta-analysis of RCT<br><br>**(LoE 2-)**<br><br>search through July 2023<br>(PROSPERO CRD42023445641)<br><br>n = 10 RCT, n = 18 articles and n = 1 abstract,<br>n = 4,423 patients<br><br>ARASENS (NCT02799602), ARCHES (NCT02677896), ENZAMET (NCT02446405), HORRAD (NCT00567580), LATITUDE (NCT01715285), PEACE-1 (NCT01957436), STAMPEDE arm G / H (NCT00268476), SWOG1216 (NCT0180969 | to determine whether the addition of prostate RT<br>confers a survival benefit in patients with low-volume<br>mHSPC treated with intensified systemic therapy consisting<br>of ADT plus ARPI | low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)<br><br>median follow-up 42.4 to 73.0 years<br>n = 2,043 patients received SOC systemic therapy alone,<br>n = 1,629 with SOC plus ARPI, (n = 482 enzalutamide, n = 465 abiraterone, n = 328 orteronel, n = 200 apalutamide, n = 154 darolutamide)<br>n = 625 with SOC plus prostate RT,<br>n = 126 with SOC plus | standard of care systematic therapy<br><br>+ androgen receptor pathway<br>inhibitors (ARPIs) or/and prostate radiotherapy | standard of care systematic therapy (defined as ADT with or without docetaxel) | <u>pairwise comparisons of treatment groups</u><br>(adjusted for de novo population and docetaxel use)<br><br><u>overall survival</u><br>SOC + ARPI vs. SOC<br>HR 0.64 (95% CI 0.56; 0.73)<br><br>SOC + RT vs. SOC<br>HR 0.74 (95% CI 0.63; 0.86)<br><br>SOC + ARPI + RT vs. SOC<br>HR 0.50 (95% CI 0.32; 0.76)<br><br>SOC + RT vs. SOC + ARPI<br>HR 1.10 (95% CI 0.92; 1.42)<br><br>SOC + ARPI + RT vs. SOC + ARPI<br>HR 0.77 (95% CI 0.51; 1.15)<br><br>SOC + ARPI + RT vs. SOC + RT<br>HR 0.65 (95% CI 0.42; 1.06) | findings suggest but do not prove that the addition of prostate radiotherapy to systemic therapy including an androgen receptor pathway<br>inhibitor improves survival in de novo low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer<br><br>(trial-level aggregate data-based NMA)<br><br>after adjustment for the proportion of patients with de novo presentation<br>and docetaxel utilization, | AMSTAR-II not applicable<br><br>reporting standard (PRISMA for NMA) was not reported/ addressed<br><br><u>limitations:</u><br>literature search using MEDLINE, Scopus; proceedings from Symposium of the American Society of Clinical Oncology and European Society for Medical Oncology<br><br>meta-analysis based on aggregated data rather than individual patient data (limited analyses of heterogeneity); limited consideration of effect modifiers<br><br>direct and indirect comparisons of the network were not presented in detail (e. g. illustration: network meta-analysis results (lower triangle) and pair-wise |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1), TITAN (NCT02489318) | | ARPI (Abiraterone) plus RT<br><br>RT dose-fractionation 55 Gy in 20 fractions (n = 240, STAMPEDE arm H),<br>36 Gy in six fractions given weekly (n = 170, STAMPEDE arm H),<br>74 Gy in 37 fractions (n = 252, PEACE-1), and<br>70 Gy<br>in 35 fractions (n = 89, HORRAD) | | | | SOC plus ARPI plus RT was again the highest ranked strategy among the four treatment<br>strategies investigated | meta-analysis results (upper triangle))<br><br>no weighting of included studies (contribution matrix)<br><br>validity of an indirect comparison requires that the different sets of randomized trials are similar - transitivity / coherence (Cochrane Handbook)<br><br>authors noted that RCT (n = 8 articles) suggest the standard of care as androgen deprivation therapy + androgen receptor pathway inhibitor with or without docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) |

**Abbreviation**

| | |
|---|---|
| ADT | androgen deprivation therapy |
| ARPI | androgen receptor pathway inhibitors |
| mHSPC | metastatic hormone-sensitive prostate cancer |
| RT | prostate radiotherapy |
| SOC | standard of care |

Roy et al. Prostate Radiotherapy in Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-analysis. Eur Urol. 2024 Jul;86(1):10-17. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.018. Epub 2024 Apr 3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38570246/

1. Parker CC, Petersen PM, Cook AD, Clarke NW, Catton C, Cross WR, et al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): long-term outcomes in the RADICALS-RT trial (NCT00541047). Ann Oncol. 2024;35(7):656-66.

*70. Z-ET-SR-Chan et al. 2021*

| Referenz | Studien-charakteris-tika/LoE | Studienziel | Patienten-merkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Chan 2021**<br><br>PMID: 34208888 | Systematic review with meta-analysis<br><br>n=15 studies published between 1990 & 2017<br><br>Study design<br>• n=15 RCTs<br><br>Study locations<br>• Sweden, Finland, Iceland, USA, United Kingdom<br>• n=11 (not reported)<br><br>Seach date<br>on the 16 May 2020<br><br>**1-** | This study aims to evaluate the current literature for evidence surrounding the delay of RP for patients with different risks of PCa to inform the prioritisation of PCa treatments both within and outside the context of pandemics and the clearing of cases backlogged. | patients with localised PCa (low-, intermediate-, high-risk) | • expectant management (WW, Observation, AM, Placebo)<br>n=4 RCTs (SPCG-4, PIVOT, ProtecT, VACURG)<br><br>• neoadjuvant hormone therapy (NHT) & delayed radical prostatectomy (RP)<br>n=11 RCTs | immediate radical prostatectomy (RP) | **Expectant management vs. immediate RP → mixed risks patients (low, intermediate & high risk)**<br><br>• n=4 RCTs (SPCG-4; PIVOT; ProtecT; VACURG)<br>OS: HR 1.21 (95% CI: 1.08-1.37; p<0.01) I²=0.00 %<br><br>• n=3 RCTs (SPCG-4; PIVOT; ProtecT)<br>CSS: HR 1.63 (95% CI: 1.26-2.10; p<0.001), I²=0.00 %<br><br>• n=3 RCTs (SPCG-4; PIVOT; ProtecT)<br>PFS: HR 1.84 (95% CI: 1.34-2.52; p<0.001), I²=62.31<br><br>**Expectant management vs. immediate RP → stratified by risks**<br>• n=2 RCTs (SPCG-4; PIVOT)<br><br>**Low-risk**<br>• OS: HR 1.31 (95% CI: 0.80-2.16; p=0.29) I²=79.05%<br>• CSS: HR 1.31 (95% CI: 0.73-2.36; p=0.36) I²=0.00%<br>• PFS: HR 2.11 (95% CI: 1.29-3.45; p<0.01) I²=0.00%<br><br>**Intermediate-risk**<br>• OS: HR 1.54 (95% CI: 1.21-1.98; p<0.01) I²=0.00%<br>• CSS: HR 2.51 (95 % CI: 1.65-3.82; p<0.01) I²=0.00%<br>• PFS: HR 2.11 (95% CI: 1.45-3.07; p<0.01) I²=0.00%<br><br>**High-risk**<br>• OS: HR 1.23 (95% CI: 0.95-1.59; p=0.11) I²=0.00%<br>• CSS: HR 1.18 (95% CI 0.77-1.81; p=0.45) I²=0.00%<br>• PFS: HR 1.47 (95% CI: 0.75-2.90; p=0.26) I²=34.30 % | • In the case of a delay in surgery, AS and expectant management strategies were found to be generally safe in low-risk PCa patients. In contrast, in intermediate-risk patients, AS and expectant management strategies are less safe.<br><br>• A conservative estimate of maximum acceptable delay treatment for intermediate-risk patients is 4 months, though the evidence is not the strongest. NHT should also be considered carefully in these patients.<br><br>• In high-risk patients, AS and expectant management are inappropriate, thus delay for treatment should be minimised to within 30 days.<br><br>• NHT has been shown to safely delay RP for 3 months without jeopardising oncological and pathological outcomes, and should be considered when postponing treatment. | **Quality assessment:**<br>• RoB of 4 RCTs<br>Expectant management vs. immediate RP<br>n=3 low<br>(SPCG-4, PIVOT, ProtecT)<br>n=1 some concerns<br>(VACURG)<br><br>• RoB of 11 RCTs<br>NHT & delayed RP vs.immediate RP<br>n=1 low<br>n=5 some concerns<br>n=5 high<br><br>**Limitations:**<br>• Most studies included are from the 1980s to the 2000s, before the advancements & popularisation of PSA screening, MRI-targeted biopsy, and robotic assisted laparoscopic surgery.<br>• Modern drugs for NHT now also include newer gonadotropin-releasing hormone antagonists such as degarelix. This may suggest the outcomes of AS, RPs, and NHTs may have significantly advanced since the studies included in this review were published.<br><br>**AMSTAR-2:**<br>• no study protocol<br>• no comprehensive literature search strategy (trial/study registries were not searched; experts in the field of |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **3 Months of NHT and delayed RP vs. immediate RP**<br>• in total: n=11 RCTs<br><br>**PSA Failure involvement** (n=5 RCTs)<br>• HR 0.96 (95% CI: 0.78-1.19; p=0.72) $I^2$=0.00%<br><br>**Overall Deaths** (n=4 RCTs)<br>• RR 1.30 (95% CI: 0.81-2.09; p=0.28) $I^2$=0.00%<br><br>**Cancer-specific Deaths** (n=4 RCTs)<br>• RR 1.25 (95% CI: 0.46-3.40; p=0.66) $I^2$=0.00% | | content were not included/consulted)<br>• no interpretation /discussion of the likely impact of RoB on the results<br>• no investigation of publication bias<br>**Conflicts of interest:**<br>none<br><br>**Funding/Support and role of the sponsor:**<br>This research received no external funding |

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| AM | active monitoring |
| AS | active surveillance |
| CSS | cancer-specific survival |
| HR | Hazard Ratio |
| NHT | neoadjuvant hormone therapy |
| OS | overall survival |
| PCa | prostate cancer |
| PFS | progression-free survival |
| PIVOT | Prostate Cancer Intervention vs Observation Trial |
| ProtecT | Prostate Testing for Cancer and Treatment |
| PSA | Prostate specific antigen |
| RCT | randomised controlled trial |
| RoB | risk of bias |
| RP | radical prostatectomy |
| RR | risk ratio |
| SPCG-4 | Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 |
| VACURG | Veterans Administration Cooperative Urological Research Group |
| WW | Watchful waiting |

*71. Z-ET_RCT_ARANOTE*

| Referenz | Studien-charakteristika<br><br>LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Saad 2024<br><br>PMID: 39279580 | randomized, double-blind, placebo-controlled<br><br>phase III trial<br><br>**LoE 1-**<br><br>NCT04736199 (ARANOTE)<br><br>2:1 randomization<br><br>n = 669 men (n = 446 vs. n = 223)<br><br>primary cut-off date (June 7, 2024) | ARANOTE trial evaluated<br><br>darolutamide and ADT without chemotherapy in patients with mHSPC | men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)<br><br>median age 70 years<br><br>median PSA 21.2-21.4 ng/mL<br><br>ECOG 0<br><br>52.7% vs. 43.9%<br><br>ECOG 1<br><br>44.6% vs. 52.5%<br><br>ECOG 2<br><br>2.7% vs. 3.6%<br><br>lymph node metastases only<br><br>3.8% vs. 4.5%<br><br>bone metastases (with/withou | darolutamide 60 mg twice daily plus<br><br>androgen-deprivation therapy (ADT) without chemotherapy<br><br>ADT (luteinizing hormone-releasing hormone agonist or antagonist<br><br>or orchiectomy) | placebo with concomitant ADT | <u>primary</u><br><br><u>radiological progression-free survival (rPFS)</u><br><br>event rate<br><br>n = 128 / 446 (28.7%) vs. n = 94 / 223 (42.2%)<br><br>rPFS rates at 24 months<br><br>70.3% vs. 52.1%<br><br>HR 0.54 (95% CI 0.41; 0.71); p < 0.0001<br><br><u>secondary</u><br><br><u>overall survival (OS)</u><br><br>event rate<br><br>n = 103 / 446 (23.1%) vs. n = 60 / 223 (26.9%)<br><br>OS rates at 24 months<br><br>79.8% vs. 75.5%<br><br>HR 0.81 (95% CI 0.59; 1.12)<br><br><u>time to metastatic castration-resistant prostate cancer</u><br><br>event rate<br><br>n = 154 / 446 (34.5%) vs. n = 143 / 223 (64.1%)<br><br>HR 0.40 (95% CI 0.32; 0.51)<br><br><u>time to prostate-specific antigen (PSA) progression</u> | results confirm the efficacy and tolerability of darolutamide plus ADT in<br><br>patients with mHSPC, demonstrating clinically and statistically significant<br><br>improvement in rPFS and a favourable safety profile consistent with prior phase<br><br>III darolutamide trials | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low<br>• selection bias (allocation): low<br>• performance bias: low<br>• detection bias: unclear<br>• attrition bias: low<br>• reporting bias: low<br>• other bias: high (trial was sponsored by Bayer and Orion Pharma)<br><br><u>limitations:</u><br>placebo + ADT (ADT monotherapy is no longer considered a standard of care in mHSPC)<br><br>2:1 randomization (smaller control group) - limited subgroup analyses<br><br>not powered for OS (secondary endpoint) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | t lymph node)<br><br>77.1% vs. 76.7%<br><br>visceral metastases (with/without lymph node, bone)<br><br>19.1% vs. 18.8%<br><br>high volume<br>70.6% vs. 70.4%<br><br>low volume<br><br>29.4% vs. 29.6% | | | event rate<br>n = 93 / 446 (20.9%) vs. n = 108 / 223 (48.4%)<br><br>HR 0.31 (95% CI 0.23; 0.41)<br><br><u>time to pain progression</u><br>n = 124 / 446 (27.8%) vs. n = 79 / 223 (35.4%)<br><br>HR 0.72 (95% CI 0.54; 0.96)<br><br><u>adverse events</u><br>any-grade<br>n = 405 / 445 (91.0%) vs. n = 199 / 221 (90.0%)<br>most common<br>anaemia n = 91 (20.4%) vs. n = 39 (17.6%),<br>arthralgia n = 55 (12.4%) vs. n = 25 (11.3%),<br>urinary tract infection n = 52 (11.7%) vs. n = 17 (7.7%),<br>back pain n = 43 (9.7%) vs. n = 23 (10.4%),<br>increased aspartate aminotransferase n = 43 (9.7%) vs. n = 17 (7.7%)<br><br>grade 3 or 4 adverse events<br>n = 137 (30.8%) vs. n = 67 (30.3%)<br>grade 5 adverse events<br>n = 21 (4.7%) vs. n = 12 (5.4%)<br>serious adverse events<br>n = 105 / 445 (23.6%) vs. n = 52 (23.5%)<br>death due to adverse events<br>n = 21 / 445 (4.7%) vs. n = 12 / 221 (5.4%) | | |

**Abbreviation**
ADT: androgen deprivation therapy
CI: confidence interval
HR: hazard ratio

mHSPC: metastatic hormone-sensitive prostate cancer
OS: overall survival
rPFS: radiological progression-free survival

72. Z-ET_RCT_ARASENS

| Referenz | Studien-charakteristika<br><br>LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hussain et al. 2023<br><br>PMID: 36795843 | randomized controlled trial (phase 3)<br>LoE 2-<br>subgroup analyses of NCT02799602 (ARASENS) (not prespecified)<br>n = 1306 patients; n = 1305 analysed | examined efficacy and safety from the ARASENS<br>trial for subgroups by disease volume and risk | metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (beyond<br>regional lymph nodes only)<br><br>median age 67 years<br><br>patient subgroups:<br><br><u>high-volume disease</u>: visceral metastases and/or ≥ 4 bone metastases with ≥ 1 beyond the vertebral column/pelvis n = 1005/1305 (77%)<br><u>high-risk disease</u>: ≥ 2 risk factors: Gleason score ≥ 8, ≥ 3 bone lesions, and<br>presence of measurable | darolutamide (at a dose of 600 mg [two 300-mg tablets] twice daily)<br>in combination with androgen-deprivation therapy and docetaxel | (placebo in combination with)<br>androgen-deprivation therapy and docetaxel | <u>primary</u><br><u>overall survival</u><br>high-volume: HR 0.69; 95% CI, 0.57 to 0.82<br>high-risk: HR 0.71; 95% CI, 0.58 to 0.86<br>low-risk disease: HR 0.62; 95% CI, 0.42 to 0.90<br>smaller low-volume subgroup: HR 0.68; 95% CI, 0.41 to 1.13<br><br><u>secondary</u><br><u>time to castration resistance</u><br>high-volume: HR 0.41; 95% CI, 0.34 to 0.49<br>low-volume: HR 0.21;95% CI, 0.14 to 0.33<br>high-risk: HR 0.38; 95% CI, 0.32 to 0.46<br>low-risk: HR 0.32; 95% CI, 0.23 to 0.45<br><u>time to pain progression</u><br>high-volume: HR 0.75; 95% CI 0.61 to 0.93<br>low-volume: HR 0.94; 95% CI 0.66 to 1.36<br>high-risk: HR 0.81; 95% CI 0.65 to 1.01<br>low-risk: HR 0.76; 95% CI 0.55 to 1.06<br><u>symptomatic skeletal event-free survival</u><br>high-volume: HR 0.63, 95% CI 0.53 to 0.75<br>low-volume: HR 0.61; 95% CI 0.38 to 0.96<br>high-risk: HR 0.65; 95% CI 0.54 to 0.78<br>low-risk: HR 0.55; 95% CI 0.39 to 0.79<br><u>time to a first symptomatic skeletal event</u><br>high-volume: HR 0.71; 95% CI 0.53 to 0.96<br>low-volume: HR 0.89; 95% CI 0.40 to 1.95 | in patients with high-volume and high-risk/low-risk metastatic hormonesensitive prostate cancer, treatment intensification with darolutamide, androgen-deprivation therapy, and docetaxel increased overall survival with a similar adverse events<br>profile in the subgroups, consistent with the overall population | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low<br>• selection bias (allocation): low<br>• performance bias: low<br>• detection bias: unclear<br>• attrition bias: low<br>• reporting bias: low<br>• other bias: high<br><br><u>imitations:</u><br>analyses of outcomes from ARASENS in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and disease risk according to CHAARTED and LATITUDE criteria (not prespecified)<br><br>n = 25 vs. n = 35 withdrew (discontinued)<br><br>small sample size in the low-volume subgroup (23%)<br><br>more than 70% of patients (placebo) receiving subsequent life-prolonging systemic |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | visceral metastases<br><br>n = 912/1305 (70%)<br><br><u>low-volume and low-risk disease</u>: not meeting the respective<br><br>high-volume and high-risk criteria<br><br>n = 300/1305 (23%) and n = 393/1305 (30%) | | | high-risk: HR 0.84; 95% CI 0.61 to 1.15<br><br>low-risk: HR 0.46; 95% CI 0.25 to 0.84<br><br><u>time to initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy</u><br><br>high-volume: HR 0.40; 95% CI 0.34 to 0.49<br><br>low-volume: HR 0.34; 95% CI 0.22 to 0.52<br><br>high-risk: HR 0.40; 95% CI 0.33 to 0.48<br><br>low-risk: HR 0.36; 95% CI 0.26 to 0.52<br><br><u>time to worsening of disease-related physical symptoms</u><br><br>high-volume: HR 1.05; 95% CI 0.88 to 1.25<br><br>low-volume: HR 1.04; 95% CI 0.77 to 1.40<br><br>high-risk: HR 1.01; 95% CI 0.84 to 1.22<br><br>low-risk: HR 1.13; 95% CI 0.86 to 1.50<br><br><u>time to initiation of opioid treatment for 7 or more consecutive days</u><br><br>high-volume: HR 0.63; 95% CI 0.47 to 0.85<br><br>low-volume: HR 1.46; 95% CI 0.69 to 3.10<br><br>high-risk: HR 0.66; 95% CI 0.48 to 0.90<br><br>low-risk: HR 0.94; 95% CI 0.53 to 1.66<br><br><u>safety</u><br><br>any adverse events<br><br>high-volume: n = 496 (99.6%) vs. n = 500 (98.8%)<br><br>low-volume: n = 153 (99.4%) vs. n = 143 (99.3%)<br><br>high-risk: n = 450 (99.3%) vs. n = 451 (98.7%)<br><br>low-risk: n = 199 (100%) vs. n = 192 (99.5%)<br><br>serious adverse events<br><br>high-volume: n = 226 (45.4%) vs. n = 220 (43.5%)<br><br>low-volume: n = 66 (42.9%) vs. n = 55 (38.2%)<br><br>high-risk: n = 205 (45.3%) vs. n = 196 (42.9%)<br><br>low-risk: n = 87 (43.7%) vs. n = 79 (40.9%) | | therapies, primarily different androgen receptor pathway inhibitors (76.1% with high-volume and 73.1% with low-volume disease) compared with those in the darolutamide group (59.8% with high-volume and 38.6% with low-volume disease<br><br>all patients: abiraterone (46.9%); Enzalutamide (27.5%), Cabazitaxel (18.0%); Docetaxel (18.0%); Radium-223 (6.9%), etc. (<5%)<br><br>see also Smith et al. 2022: PMID: 35179323 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | discontinuations due to adverse events<br>high-volume: 13.3% vs. 10.7%<br>low-volume: 14.3% vs. 10.4%<br>high-risk: 12.8% vs. 9.8%<br>low-risk: 15.1% vs. 12.4%<br>most common: alopecia, neutropenia, fatigue, anemia, peripheral edema, arthralgia, diarrhea (≥25%) | | |
| Smith et al. 2022<br><br>PMID: 35179323<br>note: authors manuscript | randomized controlled trial (phase 3)<br>**LoE 1+**<br>**NCT02799602 (ARASENS)**<br>**n = 1306 patients (n 651 vs. 655),**<br>**n = 1305 analysed (n 651 vs. n = 654)** | evaluated the efficacy and safety of darolutamide added to androgen-deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic, hormone-sensitive prostate cancer | patients with metastatic, hormone-sensitive prostate cancer<br>median follow-up 41.0 months vs. 16.7 months<br>median age 67 years<br>ECOG 0: 71,1%<br>Gleason Score ≥ 8: 78.2%<br>79.5% with bone metastases<br>17.5% with visceral metastasis<br>86.1% with metastatic disease at the initial diagnosis<br><br>patients underwent contrast-enhanced | darolutamide (at a dose of 600 mg [two 300-mg tablets] twice daily)<br>in combination with androgen-deprivation therapy and docetaxel | (placebo in combination with)<br>androgen-deprivation therapy and docetaxel | primary<br><u>overall survival</u><br>risk of death<br>n = 229 vs. n = 304<br>HR 0.68; 95% CI, 0.57 to 0.80; p<0.001<br><br>secondary<br><u>time to castration-resistant prostate cancer</u><br>events: n = 225 (35%) vs. n = 391 (60%)<br>HR 0.36; 95% CI, 0.30 to 0.42; p<0.001<br><u>time to pain progression</u><br>events: n = 222 (34%) vs. n = 248 (38%)<br>HR 0.79; 95% CI, 0.66 to 0.95; p=0.01<br><u>symptomatic skeletal event–free survival</u><br>events: n = 257 (40%) vs. n = 329 (50%)<br>HR 0.61; 95% CI, 0.52 to 0.72; p<0.001<br><u>time to a first symptomatic skeletal event</u><br>events: n = 95 (15%) vs. n = 108 (17%)<br>HR 0.71; 95% CI, 0.54 to 0.94; p=0.02<br><u>time to initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy</u><br>events: n = 219 (34%) vs. n = 395 (60%)<br>HR 0.39; 95% CI, 0.33 to 0.46; p<0.001<br><u>time to worsening of disease-related physical symptoms</u> | overall survival was significantly longer with the combination of darolutamide, androgen-deprivation therapy, and docetaxel than with placebo plus androgen-deprivation therapy and docetaxel,<br>the addition of darolutamide led to improvement in key secondary end points<br>the frequency of adverse events was similar in the two groups | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low<br>• selection bias (allocation): low<br>• performance bias: low<br>• detection bias: unclear<br>• attrition bias: low<br>• reporting bias: low<br>• other bias: high<br><br><u>imitations:</u><br>limited information on benefit-risk consideration for metastatic, hormone-sensitive PCa; patients with poor performance status: unknown efficacy ans safety of combination therapy (only ECOG 0 or 1)<br>a high percentage of patients who received subsequent life-prolonging systemic therapies, primarily different androgen-receptor pathway inhibitors, |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | chest, abdomen, and pelvic CT or MRI and bone scanning at baseline | | | events: n = 351 (54%) vs. n = 308 (47%)<br>HR 1.04 95% CI, 0.89 to 1.22); p = 0.59<br><u>time to initiation of opioid treatment for 7 or more consecutive days</u><br>events: n = 92 (14%) vs. n = 117 (18%)<br>HR 0.69 95% CI, 0.52–0.91), p = NA<br><u>safety</u><br>any adverse event<br>n = 649/652 (99.5%) vs. n = 643/650 (98.9%)<br>serious adverse event<br>n = 292/652 (44.8%) vs. n = 275 (42.3%)<br>adverse event leading to permanent discontinuation of trial agent<br>n = 88 (13.5%) vs. n = 69 (10.6%)<br>adverse events grad 3 or 4 (most common, ≥5%)<br>neutropenia<br>n = 220/652 (33.7%) vs. n = 222/650 (34.2%)<br>hypertension<br>n = 42/652 (6.4%) vs. n = 21/650 (3.2%)<br>anemia<br>n = 31/652 (4.8%) vs. n = 33 (5.1%)<br><br>certain adverse events of special interest for androgen-receptor pathway inhibitors:<br>fatigue, falls, fractures, mental impairment, rash, hypertension, and cardiovascular events<br>- similar in two groups, with the exception of:<br>o rash (in 16.6% of the patients in the darolutamide group and 13.5% of those in the placebo group) and<br>o hypertension (in 13.7% and 9.2%, respectively) | | among those who entered follow-up in the placebo group (374 of 495 patients [75.6%]) |

**Abbreviation**

BPI-SF Brief Pain Inventory Short-Form questionnaire
CI confidence interval

| | |
|---|---|
| | Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate (National Comprehensive Cancer Network) symptom index 17-item questionnaire |
| HR | hazard ratio |
| NA | not applicable |

Hussain et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. J Clin Oncol. 2023;41(20):3595-3607. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795843/, zitiert in der Version 7 konnte in Version 6 aus dem Jahr 2021 noch nicht berücksichtigt werden. (Quelle 350 des Evidenzberichts aus Version 7)

Smith et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2022;386(12):1132-1142. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179323/. (Quelle 348 des Evidenzberichts aus Version 7)

*73. Z-ET_RCT_HORRAD*

| Referenz | Studien-charakteristika<br><br>LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Boeve et al. et al. 2019<br><br>PMID: 30266309 | randomized controlled trial<br><br>LoE 1-<br><br>n = 432 patients<br><br>ISRCTN06890529 (HORRAD) | to determine whether overall survival is prolonged by adding local treatment<br><br>of the primary prostatic tumour with external beam radiation therapy (EBRT) to androgen deprivation therapy (ADT) | patients with prostate-specific antigen (PSA) >20 ng/ml and primary bone metastatic prostate cancer (mPCa) on<br><br>bone scan<br><br>median age 67 years<br><br>Gleason score 6–10<br><br>T stage (cT1-cT4; cN0-cN1; M1)<br><br>median PSA 142 ng/ml<br><br>67% with more<br><br>than five osseous metastases<br><br>median follow up was 47 months | ADT with EBRT (radiotherapy group) | ADT alone (control group) | <u>primary</u><br><br><u>overall survival (OS)</u><br><br>death n = 131/216 vs. n = 139/216<br><br>median OS 45 months (95% CI 40.4–49.6) vs. 43 months (95% CI 32.6–53.4); p = 0.4<br><br>HR 0.90 (95% CI 0.70–1.14); p = 0.4<br><br>HRa 1.11 (95% CI 0.87–1.43); p = 0.4<br><br><u>secondary</u><br><br><u>time to PSA progression</u><br><br>PSA progression n = 157/216 vs. n = 175/216<br><br>median time to PSA progression 15 months (95% CI 11.8–18.2) vs. 12 months (95% CI 10.6–13.4)<br><br>HR 0.78 (95% CI 0.63–0.97); p = 0.02<br><br>HRa 0.86 (95% CI: 0.69–1.08); p = 0.20<br><br><u>quality-of-life (QoL)</u><br><br>published elsewhere | In our patient group, additional radiotherapy did not improve overall survival.<br><br>Further research is needed to confirm our findings. | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low<br>• selection bias (allocation): low<br>• performance bias: high (no blinding)<br>• detection bias: unclear (independent research centre)<br>• attrition bias: low (quality of life was reported elsewhere)<br>• reporting bias: low<br>• other bias: high<br><br><u>imitations:</u><br>protocol (treatment techniques and doses have evolved); no stratification (randomization); not informed on presence of visceral metastases or extent of regional or distant lymph node metastatic disease; protocol violations described;<br><br>authors noted that results differ from those in the recent literature (nonrandomised studies and cohort studies) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | (confounding, selection bias etc.): sample size calculation of RCT based on the assumption of 10 months prolonged median overall survival with EBRT (median survival with primary osseous metastases with ADT was 28 months (from literature)) |

**Abbreviation**

| | |
|---|---|
| A | adjusted |
| ADT | androgen deprivation therapy |
| CI | confidence interval |
| EBRT | external beam radiation therapy |
| HR | hazard ratio |
| mPCA | metastatic prostate cancer |
| OS | overall survival |
| PSA | prostate-specific antigen |
| QoL | quality of life (European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life Questionnaire Core Module (QLQC30) version 3.0 and the EORTC Quality-of-Life Questionnaire Prostate Module (QLQ-PR25)) |

Boeve et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. Eur Urol. 2019 Mar;75(3):410-418. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008. Epub 2018 Sep 25. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266309/

*74. Z-ET_RCT_PACE-B*

| Referenz | Studien-charakteristika<br><br>LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| van As et al. 2024<br><br>PMID: 39413377 | randomized controlled trial (open-label, phase 3)<br><br>LoE 1-<br><br>NCT01584258 (PACE-B), non-inferiority trial; platform trial<br><br>n = 874 men (n = 441 vs. n = 433)<br><br>note: authors manuscript<br><br>PACE-A: SBRT to surgery<br><br>PACE-B and PACE-C: men suitable for radical | report the primary outcome of PACE-B assessing non-inferiority of five-fraction SBRT compared to conventionally or moderately hypofractionated radiotherapy for biochemical or clinical failure | men with localised prostate cancer:<br><br>low-risk (8-10%) or intermediate-risk (90-92%) prostate adenocarcinoma (Gleason 4 + 3 excluded),<br><br>PACE-A and PACE-B Stratification Risk Groups<br><br>Low-risk (includes the presence of all of the following)<br><br>· T1c-T2a<br><br>· Gleason ≤6<br><br>· PSA <10 ng/ml<br><br>Intermediate risk (includes the presence of any of the following):<br><br>· T2b-T2c<br><br>· Gleason 7 (3+4) | conventionally fractionated or moderately hypofractionated radiotherapy (CRT)<br><br>(78 Gy in 39 fractions over 7·8 weeks or 62 Gy in 20 fractions over 4 weeks, respectively) | stereotactic body radiotherapy (SBRT)<br><br>(36·25 Gy in five fractions over 1–2 weeks) | primary<br><br>freedom from biochemical/clinical failure rate<br><br>with critical hazard ratio for non-inferiority of 1.45 (at 5 years)<br><br>CRT 94.6% (95% CI 91.9%, 96.4%)<br><br>SBRT 95.8% (95% CI 93.3%, 97.4%)<br><br>SBRT was non-inferior to CRT with unadjusted hazard ratio:<br><br>HR 0.73 (90% CI: 0.48, 1.12; p-value for non-inferiority 0.004)<br><br>HRa 0.72; 90%CI 0.47, 1.10 (supported non-inferiority)<br><br>estimated absolute difference in the proportion of participants event free in the SBRT group compared with that in the CRT group at 5 years: 1.43% (90% CI: -0.60, 2.78)<br><br>hormone therapy: n = 29 men (n = 19 vs. n = 10)<br><br>death: n = 79 men (n  33 vs. n = 46); n = 4 due to prostate cancer (n = 2 vs. n = 2)<br><br>cumulative rate of late RTOG grade 2 or worse genitourinary toxicity (at 5 years), RTOG criteria | five-fraction SBRT is non-inferior to CRT for biochemical/ clinical failure and is an efficacious treatment option for patients with low/intermediate risk localized prostate cancer as defined in this trial eligibility | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low<br>• selection bias (allocation): low<br>• performance bias: high (open-label)<br>• detection bias: high<br>• attrition bias: high<br>• reporting bias: low<br>• other bias: high<br><br>imitations:<br>heterogeneity was reported for image-guidance techniques, variety of treatment platforms<br><br>authors noted that at the time of study design NCCN classifications for favorable and unfavorable intermediate-risk disease did not exist (but the majority would now be classified as unfavorable intermediate risk)<br><br>authors noted for England and the year 2022:<br>16,000 patients receiving |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | radiotherapy but not suitable for or unwilling to have radical prostatectomy<br><br>PACE-B: men with low and intermediate risk disease, not requiring hormone therapy<br><br>PACE-C: men with higher risk disease receiving androgen deprivation therapy | | · PSA 10-20 ng/ml<br><br>androgen deprivation was not permitted; patients suitable for radical radiotherapy, but not willing to have or not suitable for radical prostatectomy<br><br>median age 70 years<br><br>median PSA 8 ng/mL<br><br>median follow-up 74 months | | | CRT 18.3% (95%CI 14.8, 22.5%)<br><br>SBRT 26.9% (95%CI 22.8, 31.5%)<br><br>HR 1.59 (95%CI 1.18, 2.12), p<0.001<br><br><u>cumulative rate of late RTOG grade 2 or worse gastrointestinal toxicity (at 5 years)</u><br><br>CRT 10.2% (95%CI 7.7, 13.5%)<br><br>SBRT 10.7% (95%CI 8.1, 14.2%)<br><br>HR 1.03 (95%CI 0.68, 1.56), p=0.94<br><br><u>RTOG grade ≥2 GU toxicity (at 5 years)</u><br><br>CRT n = 16/355(4.5%)<br><br>SBRT n = 26/355 (7.3%); (p=0.11)<br><br><u>RTOG grade ≥2 GI toxicity (at 5 years)</u><br><br>CRT n = 1/355 (0.3%)<br><br>SBRT n = 3/354 (0.8%) (p=0.37)<br><br><u>EPIC score</u><br><br>stable urinary and bowel symptoms were reported from 2 to 5 years<br><br>urinary incontinence scores (median):<br>○ CRT 100 (IQR 79.3, 100) | | radiotherapy (estimated 4,800 meeting PACE-B eligibility criteria) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | ○ SBRT 96.9 (IQR 73.0, 100)<br>urinary obstruction scores (median):<br>○ CRT 93.8 (IQR 81.3, 100)<br>○ SBRT 93.8 (IQR 81.3, 100)<br>bowel subdomain scores (median):<br>○ CRT 95.8 (IQR 87.5, 100)<br>○ SBRT 100 (IQR 87.5, 100)<br>EPIC sexual subdomain scores declined from 2 to 5 years with no evidence of a difference between treatments at 5 years (p=0.87) | | |
| Tree et al. 2023<br>PMID: 36113498 | randomized controlled trial (open-label, phase 3)<br>LoE 1-<br>NCT01584258 (PACE-B), non-inferiority trial<br>n = 874 men (n = 441 vs. n = 433)<br>n = 844 (n = 430 vs. n 414) per protocol (late toxicity analyses) | report 2-year toxicity findings from PACE-B, a randomised trial of<br>conventionally fractionated or moderately hypofractionated radiotherapy versus SBRT | low-risk (8-10%) or intermediate-risk (90-92%) prostate adenocarcinoma (Gleason 4 + 3 excluded),<br>PACE-A and PACE-B Stratification Risk Groups<br><u>Low-risk</u> (includes the presence of all of the following)<br>· T1c-T2a<br>· Gleason ≤6<br>· PSA <10 ng/ml<br><u>Intermediate risk</u> (includes the presence of any of the following):<br>· T2b-T2c | conventionally fractionated or moderately hypofractionated radiotherapy (CRT)<br>(78 Gy in 39 fractions over 7·8 weeks or 62 Gy in 20 fractions over 4 weeks, respectively) | stereotactic body radiotherapy (SBRT)<br>(36·25 Gy in five fractions over 1–2 weeks) | <u>primary</u><br><u>freedom from biochemical or clinical failure</u><br>reported elsewhere (at 5 years)<br><u>cumulative incidence of RTOG grade 2 or worse genitourinary and</u> gastrointestinal toxicity<br>up to 24 months<br><u>GU toxicity (RTOG criteria)</u><br>CRT 10·6% (95% CI 8·0–14·0) (45 events)<br>SBRT 18·3% (95% CI 14·9–22·4) (75 events)<br>HR 1·80 [95% CI 1·25–2·61]; log-rank p=0·0015<br>most frequently reported:<br>increased urinary frequency (peak at 9 months (CRT) and at 15 months (SBRT))<br><u>GI toxicity (RTOG criteria)</u><br>CRT 8·1% (95% CI 5·8–11·1) (34 events) | 2-year RTOG toxicity rates were similar for five fraction SBRT and conventional schedules of radiotherapy<br>prostate SBRT was found to be safe and associated with low rates of side-effects<br>Biochemical outcomes are awaited. | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low<br>• selection bias (allocation): low<br>• performance bias: high (open-label)<br>• detection bias: high<br>• attrition bias: high<br>• reporting bias: low<br>• other bias: high<br><u>imitations:</u><br>ongoing study, only toxicity was reported, per protocol analyses; no extrapolation to higher-risk patients possible (PACE-C trial)<br>heterogeneity was reported for image-guidance techniques, variety of treatment platforms; some hypothesis-generating analyses |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | · Gleason 7 (3+4)<br>· PSA 10-20 ng/ml<br><br>androgen deprivation was not permitted; patients suitable for radical radiotherapy, but not willing to have<br>or not suitable for radical prostatectomy<br><br>median age 70 years<br><br>median PSA 8 ng/mL<br><br>median follow-up 24 months | | | SBRT 7·8% (5·6–10·9) (32 events)<br><br>HR 0·98 [95% CI 0·60–1·58]; log-rank p=0·92<br><br><u>grade 2 or worse gastrointestinal (GI) and genitourinary (GU) toxicity</u><br><br>at 24 months<br><u>GU toxicity</u><br>CRT n = 8/381 (2%); 95% CI 1·0–4·3<br>SBRT n = 13/384 (3%); 95% CI 1·9–5·9<br>absolute difference 1·3% [95% CI −1·3 to 4·0]; p=0·39<br><u>GI toxicity</u><br>CRT n = 11/382 (3%); 95% CI 1·5–5·3<br>SBRT n = 6/384 (2%); 95% CI 0·1–3·5<br>absolute difference −1·3% [95% CI −3·9 to 1·1]; p=0·32<br><br>median EPIC-26 scores for urinary incontinence, irritative or obstructive urinary symptoms, bowel, sexual, and hormonal composite scales showed no significant differences at 2 years between CRT and SBRT (appendix p 24)<br>○ minimally clinically important difference in urinary incontinence in the SBRT group than in the CRT group (p=0·011)<br>○ minimally clinically important difference in urinary irritative-obstruction in the SBRT group than in the CRT (p=0·12; appendix p 25)<br>○ minimally clinically important difference in the bowel domain in the CRT group (p=0·0076; appendix p 25) | | authors noted: follow-on PACE-NODES trial will open<br>in 2022 (feasibility and efficacy of five fraction nodal irradiation, compared with treating the<br>prostate alone) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | no serious adverse events (defined as RTOG grade 4 or worse) or treatment-related deaths were<br>reported within the analysis timeframe<br><br>death at 24 months (total)<br>n = 9 (CRT n = 3 vs. SBRT n = 6) | | |
| Ratnakumaran at al. 2023<br>PMID: 36831631 | (PACE-B, open-label RCT, NCT01584258), sub-study (association)<br>LoE 2-<br>n = 842 (n = 428 vs. n = 414) | test whether there is an association between short- and long-term bowel and urinary side-effects with modern prostate radiotherapy techniques such as stereotactic body radiotherapy (SBRT) and intensity modulated<br>radiotherapy (IMRT) | low-risk (8-10%) or intermediate-risk (90-92%) prostate adenocarcinoma (Gleason 4 + 3 excluded)<br>did not receive androgen<br>deprivation therapy<br>had chosen radical radiotherapy<br>as their preferred treatment<br>median age 69 years<br>median follow-up 24 months | conventionally fractionated or moderately hypofractionated radiotherapy (CRT) | stereotactic body radiotherapy (SBRT) | <u>association between grade 2 or worse acute gastrointestinal (GI) and genitourinary (GU) toxicities with equivalent late toxicities</u><br><br><u>GU toxicity</u><br><br><u>CRT</u> OR 2.83, 95% CI (1.69–4.71), p < 0.0001<br><br>(n = 83 (19%) with at least one grade 2+ late GU toxicity up to 24 months; of these 41% reported at least one grade 2+ acute GU toxicity)<br>AUC (predict grade 2+ late GU) 0.66 (95% CI, 0.59–0.73)<br><u>SBRT</u> OR 4.63, 95% CI (2.96–7.25), p < 0.0001<br>(n = 132 (32%) with at least one grade 2+ late GU toxicity up to 24 months; of these 55% reported at least one grade 2+ acute GU toxicity)<br>AUC (predict grade 2+ late GU) 0.73 (95% CI, 0.67–0.78)<br><u>GI toxicity</u><br><u>CRT</u> OR 4.4, 95% CI (2.04–9.47), p < 0.0001<br>(n = 52 (12%) with at least one grade 2+ late GI toxicity up to 24 months; of these 23% with at least one grade 2+ acute GI toxicity)<br>AUC (predict grade 2+ late GI) 0.64 (95% CI, 0.57–0.72)<br><u>SBRT</u> OR 3.67, 95% CI (1.91–7.03), p < 0.0001 | patients who develop shortterm urinary and bowel side-effects are at higher odds of developing long-term side-effects, after<br>conventional fractionated radiotherapy and SBRT (association remains even after adjustment)<br>acute toxicity is an important predictor variable<br>for late GU/GI toxicity after localised prostate radiotherapy using SBRT and CRT | **Risk of Bias not applicable**<br>see also Brandt et al. 2019 PMID: 31540791<br><u>imitations:</u><br>toxicity data was not complete for all patients<br>multivariable logistic regression models were not validated externally; lack dosimetric data (not adjusted) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | (n = 51 (12%) with at least one grade 2+ late GI toxicity up to 24 months; of these 35% with at least one grade 2+ acute GI toxicity)<br>AUC (predict grade 2+ late GI) 0.66 (95% CI, 0.57–0.75) | | |
| Brand et al. 2019<br>PMID: 31540791 | randomized controlled trial (open-label, phase 3)<br>LoE 1-<br>NCT01584258 (PACE-B), non-inferiority trial<br>n = 874 men (n = 441 vs. n = 433)<br>per protocol: n = 432 vs. n = 415 (acute toxicity analyses)<br>multiple cohorts (PACE-A, PACE-B, and PACE-C) independently randomised | report acute toxicity findings from randomised trial of standard-of-care conventionally fractionated or moderately hypofractionated radiotherapy versus five-fraction stereotactic body radiotherapy for low-risk to intermediate-risk localised prostate cancer | low-risk or intermediate-risk prostate adenocarcinoma (Gleason 4 + 3 excluded),<br>PACE-A and PACE-B Stratification Risk Groups<br>Low-risk (includes the presence of all of the following)<br>· T1c-T2a<br>· Gleason ≤6<br>· PSA <10 ng/ml<br>Intermediate risk (includes the presence of any of the following):<br>· T2b-T2c<br>· Gleason 7 (3+4)<br>· PSA 10-20 ng/ml | conventionally fractionated or moderately hypofractionated radiotherapy<br>(78 Gy in 39 fractions over 7·8 weeks or 62 Gy in 20 fractions over 4 weeks, respectively) | stereotactic body radiotherapy<br>(36·25 Gy in five fractions over 1–2 weeks) | primary<br>freedom from biochemical or clinical failure<br>reported elsewhere<br>worst grade 2 or more severe Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) gastrointestinal or genitourinary toxic effects score<br>up to 12 weeks<br>events (gastrointestinal) n = 53/432 (12%) vs. 43/415 (10%)<br>difference −1·9 percentage points (95% CI −6·2 to 2·4); p=0·38<br>events (genitourinary) n = 118/432 (27%) vs. n = 96/415 (23%)<br>difference −4·2 percentage points (95% CI −10·0 to 1·7); p=0·16<br>no treatment related death reported<br>late toxicity (CTCAE and RTOG)<br>progression-free survival<br>disease-specific survival<br>overall survival<br>distant progression<br>commencement of hormone therapy<br>acute and late patient-reported toxicity (EPIC, IPSS, IIEF-5, and Vaizey scales)<br>all but the physician reported and patient-reported toxicity outcomes will be reported elsewhere | results suggest that substantially shortening treatment courses with stereotactic body radiotherapy does not increase either gastrointestinal or genitourinary acute toxicity | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low<br>• selection bias (allocation): low<br>• performance bias: high (open-label)<br>• detection bias: high<br>• attrition bias: high<br>• reporting bias: low<br>• other bias: high<br>imitations:<br>ongoing study, only toxicity was reported, per protocol analyses; no extrapolation to higher-risk patients possible (PACE-C trial) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | androgen deprivation was not permitted; patients suitable for radical radiotherapy, but not willing to have<br><br>or not suitable for radical prostatectomy<br><br>median follow-up 12 weeks | | | | | |

*75. Z-ET_RCT_PACE-A*

| Referenz | Studien-charakteristika<br><br>LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| van As et al. 2024<br><br>PMID: 39266383 | Randomized controlled trial (open-label, phase 3)<br><br>LoE 1-<br><br>NCT01584258, (PACE-A)<br><br>n = 123 men (n = 63 vs. n = 60)<br><br>protocol publication (Brand et al. 2019) | PACE-A compared patient-reported health-related quality of life after SBRT<br><br>with that after prostatectomy | men with low- to intermediate (92%)-risk localised prostate cancer;<br><br>PACE-A and PACE-B Stratification Risk Groups<br><br>Low-risk (includes the presence of all of the following)<br><br>· T1c-T2a<br><br>· Gleason ≤6<br><br>· PSA <10 ng/ml<br><br>Intermediate risk (includes the presence of any of the following):<br><br>· T2b-T2c<br><br>· Gleason 7 (3+4)<br><br>· PSA 10-20 ng/ml<br><br>androgen deprivation therapy | stereotactic body radiotherapy (SBRT) | prostatectomy | primary (at 2 years)<br><br>Expanded Prostate Index Composite (EPIC-26)<br><br>number of absorbent urinary pads required daily (one or more)<br><br>SBRT n = 3/46 (6.5%)<br><br>prostatectomy n = 16/32 (50%); (p < 0.001)<br><br>estimated difference 43% (95% CI: 25%, 62%)<br><br>urinary incontinence domain scores<br><br>SBRT (100 [79.3–100], p = 0.003<br><br>prostatectomy (77.3 [58.5–100])<br><br>urinary irritative/obstructive domain score<br><br>SBRT 93.8 (IQR 87.5–100)<br><br>prostatectomy 100 (IQR 93.8–100) p = 0.01<br><br>bowel domain score (median)<br><br>SBRT (87.5 [79.2–100]<br><br>prostatectomy 100 [100–100]; (p < 0.001)<br><br>estimated mean difference 8.9 (95% CI: 4.2, 13.7)<br><br>secondary<br><br>clinician-reported toxicity ( worst-grade acute and late gastrointestinal and genitourinary side effects)<br><br>CTCAE grade ≥ 2 GI and GU toxicity were low an did not differ between treatment groups (supplement) | SBRT was associated with less patient-reported urinary incontinence and sexual dysfunction, and slightly more bowel bother than<br><br>prostatectomy | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low<br>• selection bias (allocation): low<br>• performance bias: high<br>• detection bias: high<br>• attrition bias: unclear<br>• reporting bias: low<br>• other bias: high<br><br>imitations:<br>slow recruitment (protocol amendment); target sample size was not achieved; differential dropout from allocated treatment; data completeness: PRO questionnaire return rates were 67% (83/123) at 2 yr (sensitivity analyses and imputation); incomplete 2-yr PRO response rates |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | (ADT) was not permitted<br><br>median age 65.5 years<br><br>median PSA 7.9 ng/mL<br><br>median follow-up 60.7 months | | | sexual functioning (median EPIC score)<br><br>SBRT 62.5 [32.0–87.5]<br><br>prostatectomy 18 [13.8–40.3], p < 0.001<br>proportions of men reporting moderate/severe problems with overall sexual bother:<br>prostatectomy n = 10/30 (33%)<br>SBRT n = 8/45 (18%), p = 0.1 | | |

**Abbreviation**

| | |
|---|---|
| AUC | area under the curve |
| CI | confidence interval |
| CRT | conventional or moderately fractionated radiotherapy |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03) |
| GI | gastrointestinal |
| GU | genitourinary |
| IMRT | intensity modulated radiotherapy |
| RCT | randomized controlled trial |
| RTOG | gastrointestinal and genitourinary domains |
| SBRT | stereotactic body radiotherapy |

Brand D, Tree A, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2019;20(11):1531-1543. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540791/
Ratnakumaran R, Hinder V, Brand D, et al. The Association between Acute and Late Genitourinary and Gastrointestinal Toxicities: An Analysis of the PACE B Study. Cancers (Basel). 2023;15(4): URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36831631/
Tree A, Ostler P, van der Voet H, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2022;23(10):1308-1320. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36113498/
van As N, Griffin C, Tree A, et al. Phase 3 Trial of Stereotactic Body Radiotherapy in Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2024 Oct 17;391(15):1413-1425. doi: 10.1056/NEJMoa2403365.PMID: 39413377 Free PMC article. Clinical Trial. PMID: 39413377 (ggf. Original-PDF + Supplement anfordern (aktuell auf der Seite noch nicht verfügbar))
van As N, Yasar B, Griffin C, et al. Radical Prostatectomy Versus Stereotactic Radiotherapy for Clinically Localised Prostate Cancer: Results of the PACE-A Randomised Trial. Eur Urol. 2024;: URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39266383/

## 76. Z-ET_RCT_PEACE-1

| Referenz | Studien-charakteristika<br><br>LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bossi et al. 2024<br><br>PMID: 39580202 | randomized controlled trial (open-label, phase 3)<br><br>LoE 1-<br><br>n = 1173 (n = 296 vs. n = 292 vs. n = 293 vs. n = 291)<br><br>n = 584 with SOC plus radiotherapy (with or without abiraterone) vs. n = 588 with SOC (with or without abiraterone)<br><br>2 × 2 factorial design (1:1:1:1)<br><br>standard of care (androgen- | to examine the efficacy and safety of adding radiotherapy to intensified systemic treatment (androgen-deprivation<br><br>therapy, docetaxel, and abiraterone plus prednisone) in patients with de novo metastatic castrationsensitive<br><br>prostate cancer<br><br>----------<br><br>hypothesised that adding prostate radiotherapy to standard of care with or without abiraterone in patients with <u>low-volume</u> | patients with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer confirmed by bone scan, CT, or MRI, and an Eastern Cooperative Oncology Group<br><br>performance status of 0–1 (or 2 in the case of bone pain)<br><br>median age 66-67 years<br><br>median follow-up 6.0 years<br><br>metastatic disease<br><br>low volume<br><br>overall 43% vs. 43%<br><br>high volume overall: 57% vs. 57% | intensified systemic treatment (androgen-deprivation<br><br>therapy, docetaxel, and abiraterone plus prednisone) plus<br><br>radiotherapy | intensified systemic treatment (androgen-deprivation<br><br>therapy, docetaxel, and abiraterone plus prednisone) | (standard of care was androgen-deprivation therapy<br><br>with or without docetaxel)<br><br><u>primary</u><br><br><u>radiographic progression-free survival</u><br><br><u>overall population</u><br><br>standard of care plus radiotherapy<br><br>vs. standard of care<br><br>HR 0·98 (99·9% CI 0·72–1·34); p=0·85<br><br>standard of care plus abiraterone and radiotherapy vs. standard of care<br><br>HR 0·52 (99·9% CI 0·37–0·72); p<0·0001<br><br>standard of care plus abiraterone and radiotherapy vs standard of care plus abiraterone<br><br>HR 0·84 (99·9% CI 0·59–1·20); p=0·11<br><br><u>low-volume disease population</u><br><br>standard of care plus radiotherapy<br><br>vs. standard of care<br><br>HR 1·08 (99·9% CI 0·65–1·80); p=0·61<br><br>standard of care plus abiraterone and radiotherapy vs. standard of care<br><br>HR 0·50 (99·9% CI 0·28–0·88); p<0·0001 | 2 × 2 PEACE-1 study showed that combining ADT with docetaxel and abiraterone improved overall and radiographic progression-free survival in patients with de novo metastatic castrationsensitive prostate cancer (see Fizazi et al. 2022 PMID 3545085)<br><br>combining radiotherapy with standard of care plus abiraterone improves radiographic progressionfree survival and castration resistance-free survival, but not overall survival in patients with <u>low-volume</u> de novo | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low<br>• selection bias (allocation): low<br>• performance bias: high (open-label)<br>• detection bias: high<br>• attrition bias: low<br>• reporting bias: low<br>• other bias: high<br><br><u>imitations:</u><br><br>ongoing; protocol amendments (in relation to the standard of care for mCSPCa and population (low-volume metastatic disease)<br><br>authors noted the possibility to irradiate seminal vesicles and pelvic lymph nodes was left to the discretion of the physician; in case of disease progression subsequent treatments were left to the discretion of the investigators |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | deprivation therapy alone or with six cycles of intravenous docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks),<br><br>standard of care plus abiraterone (oral 1000 mg abiraterone once daily plus oral 5 mg prednisone twice daily),<br><br>standard<br>of care plus radiotherapy (74 Gy in 37 fractions to the prostate),<br><br>or standard of care plus radiotherapy and abiraterone<br><br>EudraCT, 2012- | metastatic castrationsensitive prostate cancer would improve overall survival by 32% over a median of 70 months and progression-free<br>survival by 38% over 42 months<br>---------- | ----------<br><br>note: analyses for patients with low-volume mPCa and the overall population | | | standard of care plus abiraterone and radiotherapy vs. standard of care plus abiraterone<br>HR 0·65 (99·9% CI 0·36–1·19); p=0·019<br><br><u>overall survival</u><br><br><u>overall population</u><br>standard of care plus radiotherapy with or without abiraterone<br>vs. standard of care with or without abiraterone<br>HR 0·98 (95·1% CI 0·83–1·14); p=0·75<br><br>standard of care plus radiotherapy<br>vs. standard of care<br>HR 0·99 (95·1% CI 0·80–1·22); p=0·91<br><br>standard of care plus abiraterone and radiotherapy vs. standard of care<br>HR 0·75 (95·1% CI 0·60–0·94); p=0·010<br><br>standard of care plus abiraterone and radiotherapy vs. standard of care plus abiraterone<br>HR 0·95 (95·1% CI 0·75–1·20); p=0·68<br><br><u>low-volume disease population</u><br>standard of care plus radiotherapy with or without abiraterone<br>vs. standard of care with or without abiraterone<br>HR 0·98 (95·1% CI 0·74–1·28); p=0·86<br><br>standard of care plus radiotherapy | metastatic castration-sensitive prostate cancer<br>radiotherapy reduces the occurrence of serious genitourinary events, regardless of metastatic burden and without increasing the overall toxicity, and could become a component of standard of care in patients with both <u>high-volume and low-volume</u> de novo metastatic castration-sensitive prostate<br>cancer | authors noted a qualitative interaction between radiotherapy and abiraterone in the population of patients with low-volume disease (prevented the pooling of intervention groups for analysis (p=0·026) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 000142-35 (PEACE-1) | | | | | vs. standard of care<br>HR 1·18 (95·1% CI 0·81–1·71); p=0·39<br><br>standard of care plus abiraterone and radiotherapy vs. standard of care<br>HR 0·81 (95·1% CI 0·55–1·21); p=0·30<br><br>standard of care plus abiraterone and radiotherapy vs. standard of care plus abiraterone<br>HR 0·77 (95·1% CI 0·51–1·16); p=0·21<br><br><u>secondary</u><br><br><u>survival free from castration-resistant prostate cancer</u><br><br><u>overall population</u><br>standard of care plus radiotherapy with or without abiraterone<br>vs. standard of care with or without abiraterone<br>HR 0·79 (95% CI 0·69–0·90); p=0·0005<br><br>standard of care plus abiraterone and radiotherapy vs. standard of care plus abiraterone<br>HR 0·79 (95% CI 0·64–0·98); p=0·028<br><br><u>low-volume disease population</u><br>standard of care plus radiotherapy with or without abiraterone<br>vs. standard of care with or without abiraterone<br>HR 0·74 (95% CI 0·60–0·92); p=0·0069 | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | standard of care plus abiraterone and radiotherapy vs. standard of care plus abiraterone<br>HR 0·62 (95% CI 0·44–0·87); p=0·0056<br><br><u>survival free from serious genitourinary events</u><br><br><u>overall population</u><br>standard of care plus radiotherapy with or without abiraterone<br>vs. standard of care with or without abiraterone<br>Log-rank test; p=0·0001<br><br>severe adverse event (grade ≥3):<br>n = 329/560 (58·8%) vs. 339/604 (56·1%)<br><br>most common severe adverse events:<br>standard of care with or without abiraterone vs. standard of care plus radiotherapy with or without abiraterone<br>hypertension 110 [18·2%] vs. 127 [22·7%]<br>neutropenia 40 [6·6%] vs. 29 [5·2%]<br><br><u>low-volume disease population</u><br>standard of care plus radiotherapy with or without abiraterone<br>vs. standard of care with or without abiraterone<br>Log-rank test; p=0·0002<br><br>authors noted main events justifying radiotherapy among patients in the standard | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | of care group and the standard of care plus abiraterone group were<br>○ local progression (12 patients),<br>○ urinary obstruction (six patients),<br>○ pain (three patients),<br>○ deferred radiotherapy in a patient with a response to systemic treatment (three patients),<br>○ and biological progression (two patients)<br><br>others:<br>survival free from prostate cancer specifically<br>time to next skeletal-related event<br>response rate of prostate-specific antigen<br>prognostic study of serum prostate-specific antigen, measured 6–8 months<br>time to pain progression<br>time to chemotherapy in patients with castrationresistant prostate cancer<br>quality of life<br>changes in bone mineral density<br>correlations between biomarkers and outcomes<br>event rate per 100 person-years of treatment<br>(toxicity)<br><br>secondary endpoint results were still under investigation at the time this manuscript was submitted and so are not reported here | | |
| Fizazi et al. 2022<br>PMID: 35405085 | randomized controlled trial (open-label, phase 3)<br><br>LoE 1- | to evaluate the efficacy and safety of abiraterone plus prednisone, with or without radiotherapy | histologically confirmed or cytologically confirmed de novo metastatic prostate | standard of care (SOC) plus<br>radiotherapy plus abiraterone | / | <u>primary</u><br><u>radiographic progression-free survival</u><br><br>patients overall with abiraterone (n=583) vs. patients without abiraterone (n = 589)<br>HRa 0·54, 99·9% CI 0·41–0·71; p<0·0001<br>median years 4.5 vs. 2.2 | combining androgen deprivation therapy, docetaxel, and abiraterone in de novo metastatic castrationsen | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low<br>• selection bias (allocation): low<br>• performance bias: high (open-label)<br>• detection bias: high<br>• attrition bias: low |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 × 2 factorial design (1:1:1:1)<br><br>n = 1173 standard of care (n=296), standard of care plus radiotherapy (n=293), standard of care plus abiraterone (n=292), or standard of care plus radiotherapy plus abiraterone (n=291)<br><br>NCT01957436 (PEACE-1); ongoing | , in addition to<br><br>standard of care | adenocarcinoma (mCSPC), and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0–1 (or 2 due to bone pain)<br><br>median age 66-67 years<br><br>median follow-up 3.5 years (rpfs) and 4.4 years (OS)<br><br>ADT = gonadotropinreleasing hormone agonist or antagonist, or bilateral orchiectomy<br><br>----------<br><br>overall population: addition of abiraterone to SOC (with or without docetaxel and with or without radiotherapy) | or<br><br>standard of care (androgen deprivation therapy alone or with intravenous docetaxel 75 mg/m² once every 3 weeks)<br><br>or<br><br>standard of care plus radiotherapy<br><br>or<br><br>standard of care plus abiraterone (oral 1000 mg abiraterone once daily plus oral 5 mg prednisone twice daily) | | median difference years 2·1 (99·9% CI 0·7–2·9)<br><br>patients with androgen deprivation therapy with docetaxel and abiraterone (n = 355) vs. patients without abiraterone (n = 355)<br><br>HRa 0·50, 99·9% CI 0·34–0·71; p<0·0001<br><br>median years 4.5 vs. 2.0<br><br>median difference 2·2 (99·9% CI 0·6–2·8)<br><br><u>overall survival</u><br><br>patients overall with abiraterone (n=583) vs. patients without abiraterone (n = 589)<br><br>HRa 0·82, 95·1% CI 0·69–0·98; p=0·030<br><br>median years 5.7 vs. 4.7<br><br>median difference (years) 0·9 (95·1% CI 0·0–2·0)<br><br>patients with androgen deprivation therapy with docetaxel and abiraterone (n = 355) vs. patients without abiraterone (n = 355)<br><br>HRa 0·75, 95·1% CI 0·59–0·95; p=0·017<br><br>median years not reached vs. 4.4<br><br>median difference not reached<br><br><u>adverse events (any)</u><br><br>patients overall with abiraterone (n = 226) vs. patients without abiraterone (n = 237)<br><br>n = 226 (100%) vs. n = 233 (99%)<br><br>patients with androgen deprivation therapy with docetaxel and abiraterone (n = 347) vs. patients without abiraterone (n = 350) | sitive prostate cancer improved overall survival and radiographic progression-free survival with a modest increase<br><br>in toxicity, mostly hypertension<br><br>this triplet therapy could become a standard of care for these patients | • reporting bias: low<br>• other bias: high<br><br><u>imitations:</u><br><br>ongoing; rapidly evolving landscape of treatment options; protocol amendments (first approved 2013 - ADT alone was the SOC; amendment 2015, 2017); statistical plan was reviewed (standard of care); PEACE-1 was not designed to address treatment outcomes with a standard of care consisting of dual hormone therapy<br><br>authors noted: current standard of care for metastatic castration-sensitive prostate cancer supplements androgen<br><br>deprivation therapy with either docetaxel, second-generation hormonal therapy, or radiotherapy<br><br>authors note a CYP3A4 inhibition for abiraterone (docetaxel elimination could be influenced – exposure and |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | then addition of abiraterone to SOC (with or without docetaxel and with or without<br><br>radiotherapy ) | | | n = 346 (100%) vs. n = 349 (100%)<br><br><u>adverse events (grade 3 or worse)</u><br><br>patients overall with abiraterone (n = 226) vs. patients without abiraterone (n = 237)<br><br>n = 149 (66%) vs. n = 97 (41%)<br><br>patients with androgen deprivation therapy with docetaxel and abiraterone (n = 347) vs. patients without abiraterone (n = 350)<br><br>n = 217 (63%) vs. n = 181 (52%)<br><br>most common: hypertension n = 66 (29%) vs. n = 38 (16%) and n = 76 (22%) vs. n = 45 (13%) (both populations) and neutropenia 0 vs. 0 and n = 34 (10%) vs. n = 32 (9%) (docetaxel population)<br><br><u>adverse events (fatal, grade 5)</u><br><br>patients overall with abiraterone (n = 226) vs. patients without abiraterone (n = 237)<br><br>n = 8 (4%) vs. n = 5 (2%)<br><br>patients with androgen deprivation therapy with docetaxel and abiraterone (n = 347) vs. patients without abiraterone (n = 350)<br><br>n = 7 (2%) vs. n = 3 (1%)<br><br>authors noted: addition of abiraterone to androgen deprivation therapy plus docetaxel did not increase the rates of neutropenia, febrile neutropenia, fatigue, or neuropathy compared with androgen deprivation therapy plus docetaxel alone | | toxicity could be increased)<br><br>no interaction between abiraterone and radiotherapy (cox regression model) for primary outcomes as assumption for factorial design → groups were to be combined two by two on the basis of abiraterone administration, regardless of radiotherapy, before sequentially assessing abiraterone efficacy (first overall population, then in ADT with docetaxel population), the efficacy of radiotherapy remains to be analysed (pre-planned number of events not reached at the time of publication) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | secondary<br>castration-resistant prostate cancer (CRPC)-free survival<br>serious-genitourinary-event-free survival<br>prostate-cancer-specific survival<br>time to next skeletal-related event<br>PSA response rate<br>prognostic study of serum PSA measured 6–8 months after initiation of systemic therapy<br>time to pain progression<br>time to chemotherapy for CRPC<br>quality of life<br>changes in bone mineral density<br>correlation of biomarkers with outcome<br>event rate per 100 person-years of treatment analysis<br>(toxicity)<br>secondary endpoint results were still under investigation at the time this manuscript was submitted and so are not reported here | | |

**Abbreviation**

| | |
|---|---|
| a | adjusted |
| ADT | androgen deprivation therapy |
| CI | confidence interval |
| HR | hazard ratio |
| mCSPCa | metastatic castration-sensitive prostate cancer |
| RPFS | radiographic progressionfree survival |
| OS | overall survival |
| SOC | standard of care |

Bossi A, Foulon S, Maldonado X, et al.; Efficacy and safety of prostate radiotherapy in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design.Lancet. 2024 Nov 23;404(10467):2065-2076. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01865-8.PMID: 39580202 Clinical Trial. PMID: 39580202

Hussain M, Fizazi K, Shore ND, et al. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Combination Treatment Outcomes: A Review. JAMA Oncol. 2024 Jun 1;10(6):807-820. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.0591.PMID: 38722620 Review. PMID: 38722620; **kostenpflichtig, nicht frei verfügbar**

Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1695-1707. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1. Epub 2022 Apr 8.PMID: 35405085 Clinical Trial. PMID: 35405085

## *77. Z-ET-SR-RCT-ProtecT*

**Grundlage**
Auf Basis der übergeordneten Recherche ergab sich die Frage, ob es neuere Publikationen zum Vergleich der Therapieoptionen Aktive Überwachung vs. Strahlentherapie vs. radikale Prostatektomie gibt. In den dort extrahierten Reviews wurden nur die 10-Jahresdaten der ProtecT Studie (NCT02044172)[1] berücksichtigt, welche die grundlegenden Statements 6.12 sowie 6.18 der Leitlinie (aktuelle Version 7.0) zu den primären Therapieoptionen bei lokal begrenztem Prostatakarzinom stützt. Im bereits überarbeiteten Kapitel Aktive Überwachung wurde in den Hintergrundtexten bereits auf die 15-Jahresdaten der ProtecT Studie (NCT02044172) hingewiesen.
Eine ergänzende strukturierte Handsuche ermittelte einen systematischen Evidenzbericht des NICE mit Einschluss der ProtecT Studie (NCT02044172) aus dem Jahr 2019 (Suche im März 2018)[2] zum Vergleich der Therapieoptionen, sowie die Publikation zu den 15-Jahres-Daten dieser Studie aus einer gezielten Suche im Studienregister.[3]

**Ergebnisse (Zusammenfassung)**
Aggregierte Evidenz
*(Quelle: NICE ER [G] 2019)*
Im Evidenzbericht aus 2019 (Suche bis März 2018) geben die Autoren einen Vorteil der radikalen Therapien (radikale Prostatektomie (RP) oder perkutane Strahlentherapie (RT)) gegenüber der aktiven Überwachung (Active Surveillance) an (vgl. auch Tabelle 17 und Tabelle 16), in Bezug auf das Risiko einer Progression (RP: RR 0,39 (95% KI 0,27; 0,56); n=1 RCT (n = 1.643 Männer); hohe Evidenzqualität/RT: RR 0,39 (95% KI 0,27; 0,56); n=1 RCT (n = 1.643 Männer); hohe Evidenzqualität) sowie der Entwicklung von (entfernten) Metastasen (RP: RR 0,39 (95% KI 0,21; 0,73); n = 1 (n = 1.643); hohe Evidenzqualität/RT: RR 0,48 (95% KI 0,27; 0,87); n=1 RCT (n=1.643 Männer); moderate Evidenzqualität) (n=1 RCT (ProtecT) – mediane Nachbeobachtung: 10 Jahre).
Für die radikale Prostatektomie gegenüber der Aktiven Überwachung wird eine erhöhte Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UAE) angegeben, in Bezug auf eine Harnblasendysfunktion: 68,7 pro 100 vs. 50,1 pro 100; RR 1,37 (95% KI 1,23; 1,53); n=1 RCT (n=914 Männer); geringe Evidenzqualität sowie eine sexuelle Dysfunktion: 83,7 pro 100 vs. 70,4 pro 100; RR 1,19 (95% KI 1,10; 1,28); n = 1 RCT (n=1.643 Männer) geringe Evidenzqualität (n=1 RCT (ProtecT)).
Für die perkutane Strahlentherapie gegenüber der aktiven Überwachung berichten die Autoren zudem eine erhöhte Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in Bezug auf die Funktion des Darms: mittlerer EPIC Score (Darmfunktion) 91,2 (SD 10,9) vs. 93 (SD 9,8); MD 1,80 (95% KI 0,46; 3,14); n=1 RCT (n = 923 Männer) geringe Evidenzqualität (n=1 RCT (ProtecT)).
Im Vergleich der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie werden nicht statistisch signifikant unterschiedliche Ergebnisse angegeben in Bezug auf die krankheitsspezifische Sterblichkeit (HR 0,80 (95% KI 0,22; 2,91); n=1 RCT (n=1.643 Männer); moderate Evidenzqualität) sowie die Progression (RR 0,99 (95% KI 0,67; 1,46); n=1 RCT (n=1.643 Männer); geringe Evidenzqualität) und Metastasierung (RR 1,25 (95% KI 0,61; 2,57); n=1 RCT (n = 1643 Männer); geringe Evidenzqualität) (vgl. Leitlinienreport - separate Evidenztabellen n=1 RCT (ProtecT) – mediane Nachbeobachtung: 10 Jahre).
Zudem werden für den Vergleich (RP vs. RT) mehr unerwünschten Ereignissen (UAE) berichtet für die Prostatektomie in Bezug auf die Kontinenz (EPIC (Harnblasenfunktion): MD 2,70 (95% KI 1,36; 4,04); n = 1 RCT (n = 907 Männer); moderate Evidenzqualität) und die sexuelle Funktion (UAE: 83,5 pro 100 vs. 72,6 pro 100; RR 1,15 (95% KI 1,07; 1,23); n = 1 RCT (n = 918 Männer); hohe Evidenzqualität sowie EPIC (sexuelle Funktion): MD 9,00 (95% KI 5,84; 12,16); n = 1 RCT (n = 894 Männer); moderate Evidenzqualität) sowie mehr unerwünschten Ereignissen für die perkutane Strahlentherapie in Bezug auf die Darmfunktion (EPIC (Darmfunktion: MD -2,00 (95% KI -3,27; -0,73); n = 1 RCT (n = 929 Männer); moderate Evidenzqualität) (n=1 RCT (ProtecT) – mediane Nachbeobachtung: 10 Jahre).
Das Expertengremium bewertete alle drei Therapieoptionen als mögliche primäre Optionen für Betroffene mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (gemeinsame Entscheidungsfindung), wobei für Betroffene mit geringem Risiko die aktive Überwachung (Active Surveillance) primär empfohlen wird. Es wird herausgestellt, dass die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass eine radikale Therapie auch dann möglich werden kann, wenn die Entscheidung für eine aktive Überwachung getroffen wird.

Ergänzende Daten einer RCT
*Hamdy et al. 2023 (ProtecT Studie)*
Die ergänzende Publikation zu den 15-Jahres-Ergebnissen von Hamdy et al. 2023 (ProtecT Studie) berichtet insgesamt über einen hohen Anteil an krankheitsspezifisch Überlebenden, unabhängig von der Studiengruppe (Aktives Monitoring 96,6% (95% KI 94,4; 98,0); Prostatektomie 97,2% (95% KI 94,8; 98,5); perkutane Strahlentherapie 97,7% (95% KI 95,5; 98,8)) – es verstarben 356 Männer (21,7%) im 15-Jahreszeitraum; 45 Männer (2,7%) am Prostatakarzinom.
Ergänzend wird in den Gruppen der radikalen Therapie (RP oder RT) im Vergleich zum aktiven Monitoring (AM) eine geringere Inzidenz von Metastasen (AM: 7,1 pro 1.000 Personenjahre, Referenz; RP: 3,5 pro 1.000 Personenjahre, HR 0,47 (95% KI 0,29; 0,76); RT: 3,7 pro 1.000 Personenjahre, HR 0,48 (95% KI 0,30; 0,77)), lokaler Progression (AM: 21,4 pro 1.000

[1] Primärpublikation: Hamdy et al. ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27626136 Free article. Clinical Trial. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626136/
[2] Prostate cancer: diagnosis and management – intervention comparisons [G] Evidence review for active surveillance, radical prostatectomy or radical radiotherapy in people with localised prostate cancer NICE guideline NG131. Evidence reviews. May 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng131/evidence/g-active-surveillance-radical-prostatectomy-or-radical-radiotherapy-in-people-with-localised-prostate-cancer-pdf-6779081780
[3] Hamdy et al. ProtecT Study Group. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med. 2023 Apr 27;388(17):1547-1558. doi: 10.1056/NEJMoa2214122. Epub 2023 Mar 11.PMID: 36912538 Clinical Trial. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36912538/

Personenjahre, Referenz; RP: 8,0 pro 1.000 Personenjahre, HR 0,36 (95% KI 0,27; 0,49); RT: 8,4 pro 1.000 Personenjahre, HR 0,35 (95% KI 0,26; 0,48)) und einer Langzeittherapie zur Androgendeprivation (ADT; AM: 9,4 pro 1.000 Personenjahre, Referenz; RP: 5,3 pro 1.000 Personenjahre, HR 0,54 (95% KI 0,37; 0,80); RT: 5,6 pro 1.000 Personenjahre, HR 0,54 (95% KI 0,36; 0,79)) berichtet (Hamdy et al. 2023).
Für die Gruppe unter aktivem Monitoring wird im 15 Jahreszeitraum für etwa 24% (n = 133) ein Überleben ohne Therapie für ein Prostatakarzinom angegeben. Ergänzend werden keine weiteren Komplikationen in Bezug auf die Therapie zwischen der Beobachtung nach 10 und 15 Jahren berichtet.
Als Einschränkung benennen die Autoren die Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie im Zeitverlauf der Studie und weisen darauf hin, dass die Gruppe des aktiven Monitorings nicht die gleiche intensive Beobachtung erhielt, wie sie heute üblich ist im Rahmen der aktiven Überwachung (Active Surveillance) sowie die unterschiedlichen Risikostratifizierungsmethoden zu beachten sind. Die Studie ist als andauernd im Studienregister klassifiziert (20 Jahres Daten werden erwartet), mit einem geschätzten Studienende im Jahr 2027.

*Tabelle 17 Ergebnisse der perkutanen Strahlentherapie gegenüber der aktiven Überwachung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (nach NICE ER 2019)*

| **Betrachteter Endpunkt zu Jahr 6** | **Effektschätzer Perkutane Strahlentherapie vs. aktive Überwachung (Anzahl pro 100 Männer (sofern berichtet) bzw. mittlerer Score; RR (95% KI) bzw. HR (95% KI); Anzahl Studien)** | **Qualität der Evidenz (GRADE)** |
|---|---|---|
| **Gesamtsterblichkeit** | HR 0,94 (0,65; 1,36); n = 1 (n = 1.643) | moderat |
| **krankheitsspezifische Sterblichkeit** | HR 0,51 (0,15; 1,73); n = 1 (n = 1.643) | moderat |
| **Metastasierung (entfernt)** | 2,9 pro 100 vs. 6,1 pro 100<br>RR 0,48 (0,27; 0,87); n = 1 (n = 1.643) | moderat |
| **Progression** | RR 0,39 (0,27; 0,56); n = 1 (n = 1.643) | hoch |
| **schwere unerwünschte Ereignisse (sexuelle Dysfunktion)** | 72,5 pro 100 vs. 70,3 pro 100<br>RR 1,03 (0,95; 1,12); n = 1 (n = 908) | hoch |
| **Harnblasenfunktion (EPIC)** | mittlerer Score 91,4 (SD 9,2) vs. 89 (SD 12,5)<br>MD -2,40 (-3,83; -0,97); n = 1 (n = 906) | gering |
| **sexuelle Funktion (EPIC)** | mittlerer Score 41,3 (SD 24,9) vs. 40,6 (SD 26,7)<br>MD -0,70 (-4,12; 2,72); n = 1 (n = 877) | gering |
| **Darmfunktion (EPIC)** | mittlerer Score 91,2 (SD 10,9) vs. 93 (SD 9,8)<br>MD 1,80 (0,46; 3,14); n = 1 (n = 923) | gering |
| **Lebensqualität (Inkontinenz)** | 4,6 pro 100 vs. 8,4 pro 100<br>RR 0,55 (0,33; 0,92); n = 1 (n = 913) | sehr gering |
| **Lebensqualität (sexuelle Dysfunktion)** | 33,3 pro 100 vs. 37,4 pro 100<br>RR 0,89 (0,75; 1,07); n = 1 (n = 936) | sehr gering |
| **Lebensqualität (Darmfunktion)** | 2,1 pro 100 vs. 3,5 pro 100<br>RR 0,61 (0,28; 1,34); n = 1 (n = 935) | sehr gering |
| **Lebensqualität (krebsspezifisch)** | MD 0,60 (-1,95; 3,15); n = 1 (n = 1.643) | sehr gering |
| **Lebensqualität (Angst)** | MD 0,70 (0,24; 1,16); n = 1 (n = 923) | sehr gering |
| **Lebensqualität (Depression)** | MD 0,40 (-0,01; 0,81); n = 1 (n = 928) | sehr gering |

**EPIC = Expanded Prostate Cancer Index Composite five dimensions questionnaire; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = mittlere Differenz; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung**
***Hinweis:*** **EPIC, minimaler klinisch relevanter Unterschied: 0,2 (dichotome Endpunkte: 0,8 bis 1,25); empfohlene (klinisch relevante) Differenzen für den Score: 6-9 (Harnblasenfunktion), 10-12 (Sexualfunktion), 4-6 (Darmfunktion)**
**NICE ER [G] 2019; systematische Übersichtsarbeit zu unterschiedlichen Vergleichen; hier berichtet ist nur der Vergleich der perkutanen Strahlentherapie gegenüber der aktiven Überwachung (n = 1 Studie (ProtecT; mediane Nachbeobachtung 10 Jahre); Limitationen: es waren Patienten mit geringem und intermediärem Risiko eingeschlossen (separate Subgruppenanalysen waren nicht möglich); es gab Bedenken/Diskussionen bezüglich der unterschiedlichen Risikoklassifikation der Patienten und einer möglichen Fehlklassifikation; die diagnostische Methode als Standard der jeweiligen klinischen Praxis wurde aber akzeptiert)**

*Tabelle 18 Ergebnisse der radikalen Prostatektomie gegenüber der aktiven Überwachung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (nach NICE ER 2019)*

| **Betrachteter Endpunkt zu Jahr 6** | **Effektschätzer Radikale Prostatektomie vs. aktive Überwachung (Anzahl pro 100 Männer (sofern berichtet) bzw. mittlerer Score; RR (95% KI) bzw. HR (95% KI); Anzahl Studien)** | **Qualität der Evidenz (GRADE)** |
|---|---|---|
| **Gesamtsterblichkeit** | HR 0,93 (0,65; 1,33); n = 1 (n = 1.643) | moderat |
| **krankheitsspezifische Sterblichkeit** | HR 0,63 (0,21; 1,89); n = 1 (n = 1.643) | moderat |
| **Metastasierung (entfernt)** | 2,4 pro 100 vs. 6,1 pro 100<br>RR 0,39 (0,21; 0,73); n = 1 (n = 1.643) | hoch |
| **Progression** | HR 0,39 (0,27; 0,56); n = 1 (n = 1.643) | hoch |
| **schwere unerwünschte Ereignisse (Harnblasendysfunktion)** | 68,7 pro 100 vs. 50,1 pro 100<br>RR 1,37 (1,23; 1,53); n = 1 (n = 914) | gering |
| **schwere unerwünschte Ereignisse (sexuelle Dysfunktion)** | 83,7 pro 100 vs. 70,4 pro 100<br>RR 1,19 (1,10; 1,28); n = 1 (n = 1.643) | gering |
| **Harnblasenfunktion (EPIC)** | mittlerer Score 88,7 (SD 11,3) vs. 89 (SD 12,5)<br>MD 0,30 (-1,25; 1,85); n = 1 (n = 909) | moderat |
| **sexuelle Funktion (EPIC)** | mittlerer Score 32,3 (SD 23,2) vs. 40,6 (SD 26,7)<br>MD 8,30 (5,01; 11,59); n = 1 (n = 891) | gering |
| **Darmfunktion (EPIC)** | mittlerer Score 93,2 (SD 8,7) vs. 93 (SD 9,8)<br>MD -0,20 (-1,40; 1,00); n = 1 (n = 920) | moderat |
| **Lebensqualität (Inkontinenz)** | 18,8 pro 100 vs. 12,5 pro 100<br>RR 1,50 (1,02; 2,21); n = 1 (n = 919) | gering |
| **Lebensqualität (sexuelle Dysfunktion)** | 41,6 pro 100 vs. 37,4 pro 100<br>RR 1,11 (0,94; 1,31); n = 1 (n = 895) | gering |
| **Lebensqualität (Darmfunktion)** | 1,90 pro 100 vs. 2,57 pro 100<br>RR 0,74 (0,36; 1,55); n = 1 (n = 930) | gering |
| **Lebensqualität (krebsspezifisch)** | MD -1,60 (-4,08; 0,88); n = 1 (n = 1.643) | sehr gering |
| **Lebensqualität (Angst)** | MD 0,40 (-0,08; 0,88); n = 1 (n = 923) | sehr gering |
| **Lebensqualität (Depression)** | MD 0,40 (-0,02; 0,82); n = 1 (n = 923) | gering |
| **EPIC = Expanded Prostate Cancer Index Composite five dimensions questionnaire; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = mittlere Differenz; n = Anzahl; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung**<br>***Hinweis:*** **EPIC, minimaler klinisch relevanter Unterschied: 0,2 (dichotome Endpunkte: 0,8 bis 1,25); empfohlene (klinisch relevante) Differenzen für den Score: 6-9 (Harnblasenfunktion), 10-12 (Sexualfunktion), 4-6 (Darmfunktion)**<br>**NICE ER [G] 2019; systematische Übersichtsarbeit zu unterschiedlichen Vergleichen; hier berichtet ist nur der Vergleich der radikalen Prostatektomie gegenüber der aktiven Überwachung** | | |

| Referenz | Studientyp<br><br>Evidenz-graduierung | Teilnehmer | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen | Hauptergebnis | Methodische Bemerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Aggregierte Evidenz** | | | | | | | |
| **NICE ER [G] May 2019** | systematic review<br><br>LoE 1++<br><br>SR and RCT<br>(n = 3 RCT, n = 13 articles)<br><br>n = 1 study AM vs. RP vs. RT (ProtecT), n = 1643 men (*extracted in this table*)<br><br>n = 1 study RP vs. watchful waiting (SCANDINAVIAN PCA GROUP-4), n = 698 men<br><br>n = 1 study RP vs. watchful | people with localised prostate cancer<br>negative results for metastatic disease<br><br>median age: 62 years<br><br>median PSA: 4.6-4.7 ng/mL<br><br>median follow-up: 10 years | • active surveillance (also referred as observation)<br>• radical radiotherapy (alone in combination with brachytherapy)<br>• radical prostatectomy | | • mortality<br>• development of distant metastasis<br>• disease progression<br>• treatment-related adverse effects<br>• quality of life (10 years follow-up)<br><br>*note: EPIC, minimal clinically important differences (MID) of 0.2 (dichotomous outcomes: 0.8 to 1.25)*<br><br>*recommended MID 6-9 (urinary), 10-12 (sexual), 4-6 (bowel)* | **<u>radical radiotherapy vs active surveillance (1); at 6 years</u>**<br><br><u>overall mortality</u><br>HR 0.94 (95% CI 0.65, 1.36); n = 1 study (n = 1643 men); moderate quality of evidence<br><br><u>prostate cancer specific mortality</u><br>HR 0.51 (95% CI 0.15, 1.73); n = 1 study (n = 1643 men); moderate quality of evidence<br><br><u>distant metastasis</u><br>RR 0.48 (95% CI 0.27, 0.87); n = 1 study (n = 1643 men); moderate quality of evidence<br>2.9 per 100 vs. 6.1 per 100<br><br><u>disease progression</u><br>RR 0.39 (0.27, 0.56); n = 1 study (n = 1643); high quality of evidence<br><br><u>severe adverse events (erectile dysfunction)</u><br>n = 331/456 vs. n = 318/452; RR 1.03 (95% CI 0.95; 1,12); p = 0.46; n = 1 study (n = 908 men); high quality of evidence<br>72.5 per 100 vs. 70.3 per 100<br><br><u>EPIC score (urinary function)</u> | AMSTAR-2 high<br><br><u>quality assessment</u><br>Cochrane Risk of Bias Tool<br>GRADE<br>overall, very low to high quality of evidence (n = 1 RCT) with moderate to high quality for mortality and disease progression<br><br>Risk of Bias (ProtecT)<br>**randomization**<br>low<br>**allocation concealment**<br>low<br>**blinding**<br>unclear<br>(no blinding; mortality and progression: low; patient-reported |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | waiting (PIVOT), n = 731 men<br><br>(*not reported in this table*) | | | | mean score 91.4 (SD 9.2) vs. 89 (SD 12.5)<br><br>MD -2.40 (95% CI -3.83; -0.97); p = 0.0010; n = 1 study (n = 906 men); low quality of evidence<br><br><u>EPIC score (sexual dysfunction)</u><br><br>mean score 41.3 (SD 24.9) vs. 40.6 (SD 26.7)<br><br>MD -0.70 (95% CI -4.12; 2.72); p = 0.69; n = 1 study (n = 877 men); low quality of evidence<br><br><u>EPIC score (bowel function)</u><br><br>mean score 91.2 (SD 10.9) vs. 93 (SD 9.8)<br><br>MD 1.80 (95% CI 0.46; 3.14); p = 0.008; n = 1 study (n = 923 men); low quality of evidence<br><br><u>moderate/severe impact on quality of life (incontinence)</u><br><br>n = 21/458 vs. n = 38/455; RR 0.55 (95% CI 0.33; 0.92); p = 0.002; n = 1 study (n = 913 men); very low quality of evidence<br><br>4.6 per 100 vs. 8.4 per 100<br><br><u>moderate/severe impact on quality of life (sexual dysfunction)</u><br><br>n = 150/448 vs. n = 164/438; RR 0.89 (95% CI 0.75; 1.07); p = 0.22; n = 1 study (n = 936 men); very low quality of evidence<br><br>33.3 per 100 vs. 37.4 per 100<br><br><u>moderate/severe impact on quality of life (bowel function)</u><br><br>n = 10/472 vs. n = 16/463; RR 0.61 (95% CI 0.28; 1.34); p = 0.22; n = 1 study (n = 935 men); very low quality of evidence<br><br>2.1 per 100 vs. 3.5 per 100 | outcomes: high)<br>**blinding of outcome assessment** unclear<br><br>(mortality and progression: low; independent committee; patient-reported: high)<br><br>**incomplete outcome data**<br><br>low<br><br>selective reporting low<br><br>**other bias**<br><br>low<br><br>**overall risk of bias: moderate**<br><br><u>limitations:</u><br><br>ProtecT included patients with low and intermediate risk (separate analyses were not possible)<br><br>some patients who were assigned to the AS arm may have changed treatment during the follow-up period and this may have had an impact on some of |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | cancer specific quality of life<br>MD 0.60 (95% CI -1.95, 3.15); p value not reported; n = 1 study (n = 1643 men); very low quality of evidence<br><br>psychological aspects of quality of life (anxiety)<br>MD 0.70 (95% CI 0.24; 1.16); p = 0.003; n = 1 study (n = 923); very low quality of evidence<br><br>psychological aspects of quality of life (depression)<br>MD 0.40 (95% CI -0.01; 0.81); p = 0.05; n = 1 study (n = 928 men); very low quality of evidence<br><br>**radical prostatectomy vs. active surveillance (2) at 6 years**<br>overall survival<br>HR 0.93 (0.65, 1.33); n = 1 study (n = 1643 men); moderate quality of evidence<br><br>prostate cancer specific survival<br>HR 0.63 (0.21, 1.89); n = 1 study (n = 1643 men); moderate quality of evidence<br><br>distant metastasis<br>RR 0.39 (0.21, 0.73); n = 1 study (n = 1643 men); high quality of evidence<br>2.4 per 100 vs. 6.1 per 100<br><br>disease progression<br>HR 0.39 (0.27, 0.56); n = 1 study (n=1643 men); high quality of evidence | the outcomes (i. e. adverse events)<br>concerns of the committee that risk of disease could have been misclassified (accepted as method of diagnosis in clinical practice)<br><br>authors note:<br>clinicians need to ensure that people understand that if they choose AS they may still need to undergo RP or RT at some point in the future if they show signs of disease progression |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | <u>severe adverse events (incontinence)</u><br>n = 316/463 vs. n = 226/451; RR 1.37 (95% CI 1.23; 1.53); p < 0.000001; n = 1 study (n = 914 men); low quality of evidence<br>68.7 per 100 vs. 50.1 per 100<br><br><u>severe adverse events (erectile function)</u><br>n = 395/461 vs. n = 318/452; RR 1.19 (95% CI 1.10; 1.28); p < 0.00001; n = 1 study (n = 1643 men); low quality of evidence<br>83.7 per 100 vs. 70.4 per 100<br><br><u>EPIC score (urinary function)</u><br>mean score 88.7 (SD 11.3) vs. 89 (SD 12.5)<br>MD 0.30 (95% CI -1.25; 1.85); p = 0.70; n = 1 study (n = 909 men); moderate quality of evidence<br><br><u>EPIC score (sexual dysfunction)</u><br>mean score 32.3 (SD 23.2) vs. 40.6 (SD 26.7)<br>MD 8.30 (95% CI 5.01; 11.59); p < 0.00001; n = 1 study (n = 891 men); low quality of evidence<br><br><u>EPIC score (bowel function)</u><br>mean score 93.2 (SD 8.7) vs. 93 (SD 9.8)<br>MD -0.20 (95% CI -1.40; 1.00); p = 0.74; n = 1 study (n = 920 men); moderate quality of evidence<br><br><u>moderate/severe impact on quality of life (incontinence)</u><br>RR 1.50 (95% CI 1.02; 2.21); p = 0.04; n = 1 study (n = 919 men); low quality of evidence | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 18.8 per 100 vs. 12.5 per 100<br><br><u>moderate/severe impact on quality of life (sexual dysfunction)</u><br>RR 1.11 (95% CI 0.94; 1.31); p = 0.21; n = 1 study (n = 895 men); low quality of evidence<br><br>41.6 per 100 vs. 37.4 per 100<br><u>moderate/severe impact on quality of life (bowel function)</u><br>RR 0.74 (95% CI 0.36; 1.55); p = 0.43; n = 1 study (n = 930 men); low quality of evidence<br>1.90 per 100 vs. 2.57 per 100<br><br><u>cancer specific quality of life (global)</u><br>MD -1.60 (-4.08, 0.88); n = 1 study (n = 1643 men); very low quality of evidence<br><u>psychological aspects of quality of life (anxiety)</u><br>MD 0.40 (95% CI -0.08; 0.88); p = 0.10; n = 1 study (n = 923 men); very low quality of evidence<br><br><u>psychological aspects of quality of life (depression)</u><br>MD 0.40 (95% CI -0.02; 0.82); p = 0.06; n = 1 study (n = 923 men); low quality of evidence<br><br>**<u>radical prostatectomy vs. radical radiotherapy (3) at 6 years</u>**<br><u>prostate cancer specific mortality</u><br>HR 0.80 (0.22, 2.91); n = 1 study (n = 1643 men); moderate quality of evidence<br><br><u>distant metastasis</u> | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | RR 1.25 (0.61, 2.57); n = 1 study (n = 1643 men); low quality of evidence<br><br>3.7 per 100 vs. 2.9 per 100<br><br><u>disease progression</u><br><br>RR 0.99 (0.67, 1.46); n = 1 study (n = 1643 men): low quality of evidence<br><br>8.3 per 100 vs. 8.4 per 100<br><br><u>severe adverse events (erectile function)</u><br><br>385/461 vs. 331/456; RR 1.15 (95% CI 1.07; 1.23); p < 0.0001; n = 1 study (n = 918 men); high quality of evidence<br><br>83.5 per 100 vs. 72.6 per 100<br><br><u>EPIC score (urinary function)</u><br><br>MD 2.70 (95% CI 1.36; 4.04); p < 0.0001; n = 1 study (n = 907 men); moderate quality of evidence<br><br><u>EPIC score (sexual dysfunction)</u><br><br>MD 9.00 (95% CI 5.84; 12.16); p < 0.00001; n = 1 study (n = 894 men); moderate quality of evidence<br><br><u>EPIC score (bowel function)</u><br><br>MD -2.00 (95% CI -3.27; -0.73); p=0.002; n = 1 study (n = 929 men); moderate quality of evidence<br><br><u>moderate/severe impact on quality of life (incontinence)</u><br><br>n = 58/464 vs. n = 58/464; RR 1.00 (95% CI 0.71; 1.41); p = 1.00; n = 1 study (n = 1643 men); moderate quality of evidence | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 12.5 per 100 vs. 12.5 per 100<br><br><u>moderate/severe impact on quality of life (sexual dysfunction)</u><br>n = 190/457 vs. n = 190/457; RR 1.00 (95% CI 0.86; 1.17); p = 1.00; n = 1 study (n = 914 men); moderate quality of evidence<br>41.6 per 100 vs. 41.6 per 100<br><br><u>moderate/severe impact on quality of life (bowel function)</u><br>n = 12/467 vs. n = 12/467; RR 1.0 (96% CI 0.45; 2.20); p = 1.00; n = 1 study (n = 934 men); very low quality of evidence<br>2.6 per 100 vs. 2.6 per 100<br><br><u>cancer specific quality of life (global)</u><br>MD -1.00 (-3.57, 1.57); n= 1 study (n = 1643 men); very low quality of evidence<br><br><u>psychological aspects of quality of life (anxiety)</u><br>MD 0.30 (95% CI -0.13; 0.73); p=0.17; n = 1 study (n = 93 men); low quality of evidence<br><br><u>psychological aspects of quality of life (depression)</u><br>MD 0.00 (95% CI -0.39; 0.39); p = 1.00; n = 1 study (n = 923 men); very low quality of evidence | |
| **RCT** | | | | | | | |
| **Hamdy et al. 2023** | randomized controlled trial | men with localized prostate cancer | prostatectomy<br>or<br>radiotherapy | active moni-toring | • prostate cancer–specific mortality<br>• all-cause mortality<br>• metastases | <u>primary: death from prostate cancer</u><br>n = 45 men (2,7%) overall<br>n = 17 (3.1%) with active-monitoring, rate 2.2 (95% CI 1.4–3.6) per 1000 person years | see above<br><br><u>limitations</u> |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PMID: 36912538<br><br>NCT02044172 (ProtecT) | LoE 1+<br><br>n = 1643 randomized (ITT)<br><br>n = 1610 (98%) men completed follow-up | • active monitoring (n = 545)<br>• prostatectomy (n = 553)<br>• radiotherapy (n = 545)<br><br>n = 369 men (24.1%) with intermediate risk<br><br>n = 147 (9.6%) with high risk<br><br>(DAmico criteria)<br><br>n = 428 (26.4%), n = 40 (2.5%),<br><br>(CAPRA criteria)<br><br>n = 337 (20.5%), n = 144 (8.8%)<br><br>(Cambridge Prognostic Group criteria)<br><br>median follow-up 15 years | *note:*<br>• *prostatectomy group: "use of adjuvant or salvage radiotherapy was discussed with patients who had positive surgical margins, extracapsular disease, or a postoperative PSA level of 0.2 ng per milliliter or higher"*<br>• *radiotherapy: "delivered along with neoadjuvant androgen-deprivation therapy for 3 to 6 months with three-dimensional conformal radiotherapy at 74 Gy in 37 fractions"* | | • disease progression<br>• initiation of long-term androgen-deprivation therapy (at 15 years; in 2020) | n = 12 (2.2%) with prostatectomy, rate 1.5 (95% CI 0.9–2.7) per 1000 person years, HR 0.66 (95% CI 0.31–1.39)<br><br>n = 16 (2.9%) with radiotherapy, rate 2.1 (95% CI 1.3–3.4) per 1000 person years, HR 0.88 (95% CI 0.44–1.74)<br><br>(p = 0.53 for the overall comparison)<br><br><u>prostate cancer survival</u><br><br>*at 10 years*<br><br>active monitoring 98.7% (97.2–99.4)<br><br>prostatectomy 99.0% (97.7–99.6)<br><br>radiotherapy 99.4% (98.2–99.8) 97.7 (95.5–98.8)<br><br>*at 15 years*<br><br>active monitoring 96.6% (94.4–98.0)<br><br>prostatectomy 97.2% (94.8–98.5)<br><br>radiotherapy 97.7% (95.5–98.8)<br><br><u>secondary: all cause death</u><br><br>n = 356 men (21.7%) overall<br><br>n = 124 with active monitoring, rate 16.2 (95% CI 13.6–19.3) per 1000 person years<br><br>n = 117 with prostatectomy, rate 15.0 (95% CI 12.5–18.0), HR 0.89 (95% CI 0.69–1.15)<br><br>n = 115 with radiotherapy, rate 15.0 (95% CI 12.5–18.0), HR 0.88 (95% CI 0.68–1.13)<br><br><u>metastases</u><br><br>n = 51 (9.4%) with active-monitoring, rate 7.1 (95% CI 5.4–9.3)<br><br>n = 26 (4.7%) with prostatectomy, rate 3.5 (95% CI 2.4–5.1), HR 0.47 (95% CI 0.29–0.76) | since its inception, treatments and diagnostic methods have evolved<br><br>active monitoring protocol was perceived as less intensive than contemporary active surveillance<br><br>limitations of current risk-stratification methods<br><br>methods and primary results at 10 years (in 2015) were published previously (Hamdy et al. N Engl J Med. 2016 PMID: 27626136)<br><br>clinical management was standardized with the use of trial-specific pathways<br><br><u>authors note:</u><br><br>high percentage of long-term survival, regardless of treatment group<br><br>reduced incidence of metastasis, local progression, and long-term |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | n = 27 (5.0%) with radiotherapy, rate 3.7 (95% CI 2.5–5.4), HR 0.48 (95% CI 0.30–0.77)<br><br><u>disease progression</u><br>n = 141 (25.9%) with active monitoring, rate 21.4 (95% CI 18.1–25.2)<br>n = 58 (10.5%) with prostatectomy, rate 8.0 (95% CI 6.2–10.3), HR 0.36 (95% CI 0.27–0.49)<br>n = 60 (11.0%) with radiotherapy, rate 8.4 (95% CI 6.5–10.8), HR 0.35 (95% CI 0.26–0.48)<br><br><u>initiation of long-term androgen-deprivation therapy</u><br>n = 69 (12.7%) with active-monitoring, rate 9.4 (95% CI 7.4–11.9)<br>n = 40 (7.2%) with prostatectomy, rate 5.3 (95% CI 3.9–7.2), HR 0.54 (95% CI 0.37–0.80)<br>n = 42 (7.7%) with radiotherapy, rate 5.6 (95% CI 4.2–7.6), HR 0.54 (95% CI 0.36–0.79)<br><br><u>authors note:</u><br>in the active-monitoring group, 133 men (24.4%) were alive without any prostate cancer treatment at the end of follow-up<br>active monitoring group with higher incidence of metastatic disease at 10 years (n = 40 men; n = 22 (AM) vs. n = 8 (RP) vs. n = 10 (RT))<br><br>no treatment complications were reported after the 10-year analysis | androgen-deprivation therapy compared with active monitoring<br>long-term follow-up to 20 years and beyond expected |

**Abbreviations**
AM: active monitoring
AS: active surveillance
CI: confidence interval
EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite five dimensions questionnaire
GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations
HR: hazard ratio

MD: mean difference
RP: radical prostatectomy
RT: external beam radiotherapy
SR: systematic review
RCT: randomized controlled trials
RR: Risk Ratio
SD: standard deviation

**AMSTAR-2 rating**
(overall confidence in the results) – citation: *Shea at al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.*
**high:** no or one non-critical weakness (SR provides an accurate and comprehensive summary of available studies)
**moderate:** more than one non-critical weakness (SR has more than one weakness but no critical flaws; provide an accurate summary of available studies)
**low:** one critical flaw with or without non-critical weaknesses (SR has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of available studies)
**critically low:** more than one critical flaw with or without non-critical weaknesses (SR has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of available studies)
(**critical flaw categories** of AMSTAR-2 (short version): 2 (prior established methods; justification of significant protocol deviations); 4 (comprehensive literature search); 7 (list of excluded studies with justification); 9 (satisfactory technique for assessing risk of bias); 11 (appropriate methods for meta-analysis); 13 (accounting for risk of bias when discussing and interpreting results); 15 (adequate investigation of publication bias and discussing the impact

## 78. Z-ET_RCT_PSMAfore

| Referenz | Studien-charakteristika<br><br>LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Morris 2024<br><br>PMID: 39293462 | open-label, phase 3, randomised,<br><br>controlled trial<br><br>**LoE 1-**<br><br>NCT04689828<br><br>(PSMAfore)<br><br>ongoing<br><br>n = 468 men (n = 234 vs. n = 234) | article reported the primary endpoint of radiographic progression-free survival, the planned third interim analysis of the key secondary endpoint of overall survival, and several<br><br>other secondary and exploratory endpoints | taxane-naïve patients with PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer who had progressed once on a previous ARPI<br><br>median Lu-PSMA cycles 6.0<br><br>n = 134 (57%) crossed over to Lu-PSMA (at third data cut-off)<br><br>median age 71-72 years<br><br>metastases lung (9-10%) | $^{177}$Lu-PSMA-617 7.4 GBq (200 mCi) ± 10% once every 6 weeks for six cycles | change of<br><br>ARPI (to abiraterone or enzalutamide orally on a continuous basis per product labelling)<br><br>cross-over from ARPI change to<br><br>$^{177}$Lu-PSMA-617 was allowed after centrally confirmed radiographic progression | <u>primary</u><br><br><u>radiographic progression-free survival</u><br><br>at 7.26 months<br><br>median 9.30 months (95% CI 6.77; not estimable) vs. 5.55 months (4.04; 5.95)<br><br>HR 0.41 (95% CI 0.29; 0.56]; p<0.0001<br><br>at 24.11 months<br><br>events n = 154 vs. n = 180<br><br>median 11.60 months (95% CI 9.30; 14.19) vs. 5.59 months (4.21; 5.95)<br><br>HR 0.49 (95% CI 0.39; 0.61)<br><br><u>secondary</u><br><br><u>overall survival</u><br><br>deaths at 24.11 months<br><br>n = 216 (n = 104 (44%) vs. n = 112 (48%))<br><br>due to prostate cancer<br><br>n = 81/104 (78%) vs. n = 94/112 (84%)<br><br>median overall survival time 23.66 months (95% CI 19.75; NE) vs. 23.85 months (95% CI 20.60; 26.55)<br><br>HR 0.98 (95% CI 0.75; 1.28); p=0·44)<br><br><u>additional secondary</u> | $^{177}$Lu-PSMA-617 prolonged radiographic progression-free survival relative to ARPI change, with a favourable safety profile<br><br>for patients with PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer who are being considered for a change of ARPI after progression on a previous ARPI, $^{177}$Lu-PSMA-617 may be an effective<br><br>treatment alternative | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low<br>• selection bias (allocation): low<br>• performance bias: high (open-label)<br>• detection bias: unclear<br>• attrition bias: high (n = 234 vs. n = 234 randomized, n = 7 vs. n = 2 did not receive treatment, n = 96 vs. n = 212 discontinued; n = 134 cross-over to Lu-PSMA)<br>• reporting bias: low<br>• other bias: high (funding by Novartis)<br><br>Lu-PSMA withdraw: n = 3 + 5 + 43 + 5 + 21<br><br>Lu-PSMA withdrawal by investigator: n = 1 + 23 + 31 +17 +10 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | liver (3-6%)<br>lymph node (31-32%)<br>bone (87-88%)<br><br>previous radiotherapy 64-74%<br><br>median follow-up 7.26 months (first data cut-off)<br>24.11 months (third data cut-off) | | | second progression-free survival<br>18.00 months (95% CI 15.70; 20.53) vs 15.31 months (95% CI 13.37; 20.21)<br>HR 0.86 (95% CI 0.67; 1.11)<br>progression-free survival<br>6.70 months (95% CI 5.49; 8.77) vs 3.12 months (95% CI 3.02; 3.29)<br>HR 0.43 (95% CI 0·35; 0·52)<br>confirmed PSA response<br>n = 110/217 (51%) vs. n = 39/225 (17%)<br>time to first symptomatic skeletal event<br>median NE (95% CI NE; NE) vs. 17.97 months (95% CI 14.26; NE)<br>HR 0.41 (95% CI 0.26; 0.63)<br>time to soft tissue progression (not reported here)<br>time to chemotherapy (not reported here)<br>health-related quality of life (not reported here)<br>safety<br>any adverse events<br>n = 224/227 (99%) vs. n = 226/232 (97%)<br>most common: dry mouth 58% vs. 3%, asthenia 33% vs. 29%, nausea 32% vs. 12%, anaemia 27% vs. 19%, fatigue 23% vs. 25%<br>leading to interruption of treatment<br>n = 28/227 (12%) vs. n = 45/232 (19%)<br>leading to discontinuation of treatment<br>n = 13/227 (6%) vs. n = 12/232 (5%)<br>leading to death | | control withdraw: n = 1 + 6 + 15<br><br>control withdrawal by investigator: n = 31 + 6<br><br>imitations:<br>did not examine a population with more aggressive disease for whom taxane-based chemotherapy was the most appropriate next therapy after progression on an ARPI; results cannot be generalised to this population |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | n = 4/227 (2%) vs. n = 5/232 (2%)<br>grade ≥ 3 adverse events<br>n = 81/227 (36%) vs. n = 112/232 (48%) | | |

**Abbreviation**
ARPI: androgen receptor pathway inhibitor
CI: confidence interval
HR: hazard ratio
PSMA: prostate-specific membrane antigen

### 79. ET_RCT_STAMPEDE

| Referenz | Studien-charakteristika<br><br>LoE | Studienziel | Patientenmerkmale | Intervention | Kontrolle | Ergebnisse | Schlussfolgerungen des Autors | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parker et al. 2022<br><br>PMID: 35671327 | randomized controlled trial<br><br>LoE 1-<br><br>NCT26847 6; STAMPEDE; (long-term results), primary results reported in Parker et al. Lancet 2018<br><br>n = 2061 men; n = 1032 vs. n = 1029 | in this final analysis, we report long-term findings on the primary outcome measure of overall survival and on the secondary outcome measures of symptomatic<br><br>local events, RT toxicity events, and quality of life | patients with newly diagnosed prostate cancer, with no previous radical treatment, confirmed metastatic disease<br><br>n = 1,939 had metastatic burden classifiable, with 42% (n = 409) low burden (only lymph node metastasis) and<br><br>58% (n = 567) high burden<br><br>median age 68 years | standard<br><br>of care (SOC) + external beam radiotherapy (RT) | standard<br><br>of care (SOC) | <u>primary</u><br><br><u>overall survival</u><br><br>total deaths<br><br>n = 1,183 (n = 574 vs. n = 609)<br><br>overall survival (all patients)<br><br>45% vs. 42%<br><br>HRa 0.90 (95% CI 0.81; 1.01)<br><br>with weekly RT (36 Gy/6f)<br><br>HRa 1.00 (95% CI 0.85; 1.18)<br><br>with daily RT (55 Gy/20f)<br><br>HRa 0.83 (95% CI 0.71; 0.97)<br><br>low metastatic burden<br><br>total deaths n = 358<br><br>SOC+RT n = 156/410 vs.<br><br>SOC n = 202/409<br><br>median survival<br><br>85.5 months vs. 63.6 months<br><br>5 years survival<br><br>65% vs. 53% | STAMPEDE has previously reported that radiotherapy (RT) to the prostate improved overall survival (OS) for patients with newly diagnosed prostate cancer with low metastatic burden,<br><br>but not those with high-burden disease<br><br>prostate radiotherapy improves overall survival, without detriment in quality of life, in men with low-burden, | **Risk of Bias**<br>• selection bias (random): low<br>• selection bias (allocation): low<br>• performance bias: high (aware of treatment allocation)<br>• detection bias: unclear<br>• attrition bias: low<br>• reporting bias: low<br>• other bias: unclear (funder contributed to study design, data collection, analyses and interpretation<br><br><u>imitations:</u><br>change in clinical practice since trial started (e.g. imagine techniques and systematic treatment); low burden was defined according to bone scan and CT scan (no agreed definition); |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | median follow up 61.3 months<br><br>all patients received lifelong hormone therapy or orchidectomy; docetaxel with or without prednisolone after it became available | | | HRa = 0.64 (95% CI 0.52, 0.79), p < 0.001<br><br>high metastatic burden<br>total deaths n = 761<br>SOC+RT 386/553<br>SOC 375/567<br><br>median survival<br>38.8 months vs. 41.2 months<br>5 years survival<br>30% vs. 35%<br>HRa = 1.11 (95% CI 0.96, 1.28), p = 0.164<br><br>differential treatment effect according to metastatic burden (interaction p < 0.001<br><br><u>death due to prostate cancer</u><br>total deaths<br>n = 789 (n = 389 (65%) vs. 400 (66%))<br><br>prostate cancer specific survival<br>all patients<br>51% vs. 49%<br>HRa 0.92 (95% CI 0.81; 1.04)<br>low metastatic burden<br>HRa 0.62 (95% CI 0.49; 0.79) | newly diagnosed,<br>metastatic prostate cancer, indicating that it should be recommended as a standard of care | unknown effect of hormone agents in addition to ADT on the survival benefit of prostate RT (authors concluded to assume prostate RT and one of the newer hormonal agents as standard of care for low-burden metastatic disease in addition to ADT)<br><br>authors noted that a comparison was added to the STAMPEDE protocol to assess RT to the prostate for males with metastatic prostate cancer |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | high metastatic burden<br>HRa 1.12 (95% CI 0.96; 1.31)<br><br><u>secondary</u><br><u>local intervention-free survival (LIFS)</u><br>all patients<br>47% vs. 44%<br>HRa 0.94 (95% CI 0.83; 1.06)<br>low metastatic burden<br>HRa 0.62 (95% CI 0.49; 0.77)<br>high metastatic burden<br>HRa 1.18 (95% CI 1.01; 1.137)<br><br><u>symptomatic local event-free survival (SLEFS)</u><br>men with at least 1 symptomatic local event<br>n = 1,209 (59%) (n = 601 vs. n = 608)<br><br>men with 1 or more local intervention event<br>n = 530 vs. n = 556<br><br>most common<br>urinary tract infection n = 80 (13%) vs. n = 57 (9%)<br>urinary catheter n = 44 (7%) vs. n = 52 (9%)<br>acute kidney injury n = 34 (6%) vs. n = 33 (5%)<br><br>median symptomatic local event free survival | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 43.3 months vs. 43.8 months<br>5 years SLEFS survival<br>all patients<br>40% vs. 39%<br>HR 1.00 (95% CI 0.90; 1.13); p = 0931<br><br>low metastatic burden<br>HRa 0.72 (95% CI 0.59; 0.88)<br>high metastatic burden<br>HRa 1.23 (95% CI 1.06; 1.42)<br><br><u>adverse events</u><br>total<br>at least 1 grade 3 to 5 adverse event<br>n = 451 (45%) vs. n = 458 (44%)<br><br>most common (> 5%)<br>endocrine disorders<br>n = 155/992 (16%) vs. n = 160/1,052 (15%)<br>musculoskeletal disorders<br>n = 104/992 (10%) vs. n = 112/1,052 (11%)<br><br>at 1 year<br>urinary related (grade 3)<br>RT n = 20 (2%)<br><br>urinary related (grade 4 or 5) | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | RT n = 0<br><br>bowel related (grade 3 or 4)<br>RT n = 26 (3%)<br><br>at 2 years (available for n = 610 patients)<br>urinary related (grade 3)<br>RT n = 3 (0.5%)<br><br>bowel related (grade 3 or 4)<br>RT n = 6 (1%)<br><br><u>quality of life (QoL)</u><br>global QoL (average in the first 2 years)<br>72.4% vs. 73.2%<br>absolute difference<br>-0.8% (95% CI -2.5%; 0.9%); p = 0.349<br><br>OLQ-30 Summary Score (average in the first 2 years)<br>84.2% vs. 85.4%<br>absolute difference<br>-1.2% (95% CI -2.4%; 0.0%); p = 0.050<br><br>cross sectional analyses indicated poorer QoL at week 12 after randomization for SOC+RT:<br>global QoL difference<br>-2.9% (95% CI -4.8%; -1.0%), p = 0.003 | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Summary Score difference<br>-2.0% (95% CI -3.2%; -.8%), p = 0.0001 | | |
| Ali et al. 2021<br><br>PMID: 33599706 | secondary analysis (exploratory) based on metastatic site and extent as determined by conventional imaging<br><br>LoE 2+<br><br>NCT268476; STAMPEDE; primary results reported in Parker et al. Lancet 2018<br><br>n = 1,939/2,061 men (94%) | to evaluate the association of bone metastasis count and location with survival benefit from prostate RT<br><br>(multivariable fractional polynomial interaction (MFPI) algorithm using a nested adjusted Cox regression model; interaction model with the lowest Bayesian information criterion and Akaike information criterion) | patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer<br><br>median age 68 years<br><br>median PSA 98 ng/mL<br><br>bone metastasis n = 1,587 (82%)<br><br>median follow-up 37 months<br><br>first-degree fractional polynomial,<br>second-degree fractional polynomial,<br>and linear functions of | standard of care and prostate radiotherapy | standard of care (androgen deprivation therapy with or without docetaxel) | <u>association of baseline bone metastasis counts with</u><br><br><u>overall survival (OS)</u><br>bone metastases (±NRLN)<br>n = 291/785 vs. n = 303/802<br>64% vs. 61%;<br>HRa 0.96 (95% CI 0.82-1.13); interaction p = 0.006<br><br>≤3 bone metastases<br>n = 58/287 vs. n = 81/290<br>85% vs. 75%<br>HRa 0.64 (95% CI 0.46-0.89)<br><br>≥4 bone metastases<br>n = 233/498 vs. n = 222/512<br>52% vs. 53%<br>HRa 1.12 (95% CI 0.93-1.34)<br><br><u>failure-free survival (FFS)</u><br>bone metastases (±NRLN)<br>n = 532/785 vs. n = 598/802<br>30% vs. 22%<br>HRa 0.75 (95% CI 0.67-0.85); interaction p = 0.004 | exploratory analysis of a randomized clinical trial, bone metastasis count and metastasis location based on conventional imaging were associated<br>with OS and FFS benefit from prostate RT in M1 disease | **Risk of Bias not applicable**<br><br><u>imitations:</u><br>secondary analysis (exploratory); retrospective; some patients had to be excluded; lack of information on quantitative lymph node and visceral metastasis (sensitivity analyses); around 20% received docetaxel; unclear how to translate these data to staging with newer imaging modalities<br>authors noted that controversy exists on how to define low metastatic burden |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | bone metastasis<br>counts | | | ≤3 bone metastases<br>n = 135/287 vs. n = 184/290<br>53% vs. 33%<br>HRa 0.56 (95% CI 0.45-0.71)<br><br>≥4 bone metastases<br>n = 397/498 vs. n = 414/512<br>16% vs. 15%<br>HRa 0.86 (95% CI 0.75-0.99) | | |
| Attard et al. 2022<br>PMID: 34953525 | meta-analysis of two separate trials (phase 3) conducted in the STAMPEDE protocol<br><br>LoE 1-<br><br>(STAMPEDE MAMS platform); design reported previously (James et al. N Engl J Med 2017; James et al. Lancet 2016)) | analysed new data from two randomised controlled phase 3 trials<br>done in a multiarm, multistage platform protocol to assess the e-cacy of adding abiraterone and prednisolone alone or with enzalutamide to ADT in this patient population | patients with advanced prostate cancer starting ADT stratified by the presence or absence of distant metastases<br>on conventional imaging<br><br>metastatic and non-metastatic patients were<br>managed differently | standard of care with combination therapy<br><br>----------<br><br>androgen deprivation therapy (ADT)<br><br>plus<br>abiraterone and prednisolone<br>(and enzalutamide) for 2 | standard of care alone<br><br>----------<br><br>androgen deprivation therapy (ADT) (for 3 years) | <u>primary</u><br><u>metastasis-free survival</u><br>overall<br>events<br>n = 180 vs. n = 306<br>HR 0·53 (95% CI 0·44–0·64); p<0·0001<br><br>abiraterone and prednisolone trial<br>events<br>n = 111/459 vs. n = 183/455<br>HR 0·54 (95% CI 0·43–0·68); p<0·0001<br><br>abiraterone and prednisolone plus enzalutamide trial<br>events<br>n = 69/527 vs. n = 123/533<br>HR 0·53 (95% CI 0·39–0·71); p<0·0001 | among men with high-risk non-metastatic prostate cancer, combination therapy is associated with significantly higher rates of metastasis-free survival compared with ADT alone<br><br>abiraterone acetate with prednisolone<br>should be considered a new standard | **AMSTAR II not applicable**<br>(no systematic search)<br><br>stratification of randomization: planned use of prostate radiotherapy (yes vs. no)<br><br>decisions/changes for STAMPEDE (based on data that emerged after competition of accrual to both trials) in 2019; to:<br>(1) formally separately report non-metastatic |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n = 2 trials (open-label); comparing<br>ADT with ADT plus abiraterone and prednisolone<br>ADT with ADT plus abiraterone, prednisolone, and<br>Enzalutamide<br><br>n = 1,974 non-metastatic men:<br><br>for abiraterone:<br>n = 459 in combination therapy vs. n = 455 to control<br><br>for abiraterone and | | publication focused on <u>non-metastatic patients</u> assigned to the abiraterone (n = 914 men) or<br>abiraterone and enzalutamide (n = 1,060 men) trials<br><br>median age 67-69 years<br><br>median PSA 32-40 mg/mL<br><br>NO 55-62%<br>N1 1-2%<br>Nx < 1%<br><br>radiotherapy (RT) was mandated for patients with node-negative disease (74 Gy in 37 fractions to the prostate | years or util progression | | no evidence of a difference in treatment effect (interaction HR 1·02, 0·70–1·50, p=0·91)<br><br>no evidence of between trial heterogeneity ($I^2$ p=0·90)<br><br><u>secondary</u><br><u>overall survival</u><br>overall<br>deaths<br>n = 147 vs. n = 236<br>HR 0·60 (95% CI 0·48–0·73), p<0·0001<br><br>abiraterone and prednisolone trial<br>events<br>n = 95/459 vs. n = 142/455<br>HR 0·63 (95% CI 0·48–0·82)<br><br>abiraterone and prednisolone<br>plus enzalutamide trial<br>n = 52/527 vs. 94/533<br>HR 0·54 (95% CI 0·39–0·76)<br><br><u>prostate cancer-specific survival</u><br>disease specific deaths<br>n = 73 vs. n = 142 | treatment for this population | and metastatic patients,<br>(2) combine the non-metastatic patients from both trials<br>(both trials assigned control patients to the same standard of care treatment, no overlapping control patients, included the same dose and regimen of abiraterone acetate)<br>(3) change the primary outcome measure for the non-metastatic population from overall survival to metastasis-free survival, and<br>(4) extend follow-up of both trials until sufficient events in the non-metastatic population<br>original sample size calculations for each trial are available in the protocol; no predefined sample size for non-metastatic patients |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | enzalutamide: n = 527 in combination vs. n = 533 to control | | and seminal vesicles or the equivalent using hypofractionated schedules)<br><br>RT as standard of care in 81-89% of patients<br><br>(for metastatic patients and long-term outcomes separate publications[4]) | | | HR 0·49 (95% CI 0·37–0·65), p<0·0001<br><br>(effect was consistent in both trials; appendix)<br><br>failure-free survival<br>events<br>n = 204 vs. n = 402<br>HR 0·39 (95% CI 0·33–0·47), p<0·0001<br>(effect was consistent in both trials; appendix)<br><br>progression free-survival<br>events<br>n = 138 vs. n = 277<br>HR 0·44 (95% CI 0·36–0·54), p<0·0001<br><br>(effect was consistent in both trials; appendix)<br><br>toxicity and adverse events<br>grade 3 or worse adverse events at 24 months<br>abiraterone and prednisolone trial<br>n = 169/451 (37%) vs. n = 130/455 (29%) | | data on subsequent therapies are unreliable<br><br>conclusions of the study should be restricted to patients who meet the protocol's definition for disease at high risk of relapse |

[4] Clarke et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol 2019; 30: 1992–2003. and Hoyle et al. Abiraterone in "high-" and "low-risk" metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Eur Urol 2019; 76: 719–28.

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | abiraterone and prednisolone<br>plus enzalutamide trial<br>n = 298/513 (57%) vs. n = 172/533 (32%)<br><br>most common grade 3 adverse event<br>control:<br>ecectile dysfunction (10-11%)<br>abiraterone and prednisolone:<br>erectile dysfunction (9%),<br>hypertension (5%),<br>increased ALT (5%)<br>abiraterone and prednisolone<br>plus enzalutamide:<br>erectile dysfunction (14%),<br>hypertension (14%),<br>increased ALT (12%),<br>fatigue (10%)<br><br>grade 5 adverse events<br>control n = 0<br>abiraterone and prednisolone n = 3<br>abiraterone and prednisolone<br>plus enzalutamide n = 4<br>(rectal adenocarcinoma, pulmonary haemorrhage, respiratory disorder, septic shock, sudden death) | | |

**Abbreviation**
A adjusted
CI confidence interval

| | |
|---|---|
| FFS | failure-free survival |
| HR | hazard ratio |
| LIFS | local intervention-free survival |
| OS | overall survival |
| QoL | quality of life (EORTC QLQ-3 for quality of life) |
| RT | radiotherapy |
| SLEFS | symptomatic local event-free survival |
| SOC | standard of care |

Association of Bone Metastatic Burden With Survival Benefit From Prostate Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021 Apr 1;7(4):555-563. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7857. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33599706/

Parker et al. Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: Long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial. PLoS Med. 2022 Jun 7;19(6):e1003998. doi: 10.1371/journal.pmed.1003998. eCollection 2022 Jun. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35671327/

Attard G, Murphy L, Clarke N, Cross W, Jones R, Parker C, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. Lancet. 2022;399(10323):447-460. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953525/