

# Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms – oder wie eine 25-Millionen-Euro-Studie in den Sand gesetzt wurde

## *Treatment of Localized Carcinoma of the Prostate (or How to Louse Up a 25 Million Euro Study)*

Christiane Roloff<sup>1</sup>, Lothar Weißbach<sup>2</sup>

**Zusammenfassung:** Seit das prostataspezifische Antigen (PSA) zur Früherkennung des Prostatakarzinoms (PCa) gemessen wird, steigt die Inzidenz der Erkrankung. Während die metastasierten Fälle bei Erstdiagnose zurückgehen, werden immer mehr lokal begrenzte Tumoren entdeckt. Obwohl diese in den meisten Fällen lediglich ärztlich überwacht werden müssen, werden sie häufig operiert oder bestrahlt. Durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten (PSA-Bestimmung, randomisierte Biopsie, multiparametrische Magnetresonanztomografie [MRT]) wird die Diagnose eines Niedrigrisiko-PCas immer sicherer, aber auch immer häufiger gestellt. Für die ständig wachsende Anzahl von Patienten sollte dem Patienten die Aktive Überwachung (AS) als gleichwertig zu den invasiven Methoden in Bezug auf die Überlebenszeit, aber als bessere Alternative hinsichtlich der Nebenwirkungen genannt werden. 2013 wurde die randomisierte PREFERE-Studie gestartet, um die beste der gängigen Therapieformen Operation, äußere oder innere Bestrahlung und Aktive Überwachung zu ermitteln. Dieses als „weltweit größte klinische Studie zum lokal begrenzten Prostatakarzinom“ (Deutsches Ärzteblatt 2013, Nr.3) deklarierte Projekt musste im Dezember 2016 abgebrochen werden. Es werden die wissenschaftlichen, ökonomischen, organisatorischen und auch ethischen Gründe, die zum Desaster dieser gut gemeinten aber schlecht projektierten Studie führten, dargestellt. Vor allem die bereits bei der Planung vorliegende internationale Literatur zu diesem Thema hatte man unzureichend berücksichtigt. Nicht alle Probleme der Onkologie lassen sich mit der künstlichen Situation eines randomisierten Designs lösen. Letztlich ist die Studie hinsichtlich des Lerneffektes wertvoll.

*Schlüsselwörter: Prostatakarzinom; PREFERE-Studie; Fehleranalyse; Übertherapie; aktive Überwachung*

**Summary:** The introduction of the PSA test for the early detection of prostate cancer (PCA) has led to an increasing incidence of localized disease. Although the discovery of metastasized tumors at first diagnosis is decreasing, that of localized tumors is steadily rising. Even though the latter requires only clinical observation, in practice the use of prompt surgical intervention or radiation therapy is common, and both are tantamount to overtreatment. Improved diagnostic procedures (PSA-test, randomized biopsy, multiparametric-magnetic resonance imaging [mp-MRI]) facilitate (but ever increase) the accurate diagnosis of low-risk PCA. The growing numbers of low-risk patients should be informed that active surveillance (AS) is an equivalent option to invasive therapy as to survival, and is a better alternative when considering adverse treatment effects. Starting in 2013, the randomized PREFERE study aimed to compare outcomes of available treatment options for low-risk PCA (radical prostatectomy [RP], external radiotherapy [RT], brachytherapy, and AS) all of which were being recommended as equivalent in the current German guidelines. This so called “worldwide largest clinical study for low-risk PCA” (DÄB 2013, 3) was terminated in December 2016. Though well-intentioned, PREFERE was doomed to fail for scientific, economical, ethical, and organizational reasons. Unfortunately, the available literature, discussed during the planning of the study, was neglected. Not all vicissitudes of oncology can be solved in the artificial environment of a randomized trial. A valuable lesson can be learned as a result of this exercise.

*Keywords: prostate cancer, PREFERE-study, error analysis, overtreatment, active surveillance*

<sup>1</sup> Fachärztin für Allgemeinmedizin, Oberhaching

<sup>2</sup> Facharzt für Urologie, Berlin

Peer reviewed article eingereicht: 20.03.2017, akzeptiert: 26.04.2017

DOI 10.3238/zfa.2017.0410-0414

## Hintergrund

Jährlich werden in Deutschland etwa 70.000 PCa-Neuerkrankungen diagnostiziert. Betroffen sind Ältere (Durchschnittsalter 71 Jahre). Zwar ist es der häufigste Tumor des Mannes, aber nur jeder sechste Patient verstirbt daran [1]. Ursachen der verbesserten Prognose sind die medikamentöse Behandlung und vielleicht auch die Früherkennung. Seit Einführung des PSA-Tests, der im IGeL-Monitor als „tendenziell negativ“ bewertet wird, ist der Anteil der metastasierten Karzinome bei Erstdiagnose um 50 % gesunken, wie eine amerikanische Studie zeigt [2], aber die Zahl der lokal begrenzten Tumoren ist deutlich gestiegen [3]. Trotzdem behandeln die Urologen das PCa weiterhin invasiv durch radikale Prostatektomie (RP), perkutane Radiotherapie (RT) oder Brachytherapie (BRT, Seedimplantation).

Der die Früherkennung durchführende bzw. veranlassende Hausarzt sollte sich dessen bewusst sein: Neben den von den Urologen bevorzugten invasiven Methoden steht heute die Aktive Überwachung (Aktive Surveillance, AS) als Strategie für das häufig gefundene lokal begrenzte PCa zur Verfügung. Die AS hat keine Nebenwirkungen, die üblicherweise in der Nachbetreuung des operierten oder bestrahlten Patienten in der Hausarztpraxis beklagt werden.

Die auf die Prostata begrenzten Karzinome werden heute je nach Ausdehnung und Differenzierung in Low-, Intermediate- und High-risk-Tumoren [4] unterteilt. Das heute so häufig diagnostizierte Low-risk-PCa hat nach internationalen Kriterien folgendes Risikoprofil [5]:

- lokal begrenzter Tumor der Kategorie cT1c oder T1a,
- PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml,
- histologischer Gleasonscore (GS)  $\leq 6$  (3+3), GS 7a (3+4) wird diskutiert,
- der einzelne Biopsiezylinder enthält weniger als 50 % Karzinomgewebe,
- zwei von zehn bis zwölf Stenzen enthalten Tumorzellen.

Nach klinischen Daten [6] und pathohistologischen Einschätzungen [7] hat der Gleason-6-Tumor kein bzw. ein äußerst geringes metastatisches Potenzial. Das wird durch eine randomisierte schwedische Studie aus der Prä-PSA-Ära bestätigt [8]. Hier wurde die Ausdeh-

nung des Tumors mit dem tastenden Finger bestimmt, d.h. auch lokal fortgeschrittene Tumoren mit PSA-Werten bis 50 ng/ml wurden eingeschlossen. Nach 23 Jahren war die tumorspezifische Mortalität bei den Über-65-Jährigen nach RP vergleichbar mit der unter Langfristiger Beobachtung (Watchful Waiting, WW), bei der erst behandelt wird, wenn sich ein symptomatischer Progress zeigt. Insgesamt lag die absolute Mortalitätsrate bei WW nur um 11 % höher als nach der RP [8]. Aus der Früherkennungsära kannte man aus Studien vor der PREFERE-Initiierung Mortalitätsraten unter AS [9, 10] um 1 % bei zehn Jahren Nachbeobachtung. Deshalb wird neben den drei invasiven Therapieoptionen als vierte die AS für das Low-risk-Karzinom angeboten [5].

Vor diesem Hintergrund wurde 2013 PREFERE als „weltweit größte klinische Studie zum lokal begrenzten Prostatakarzinom“ (Deutsches Ärzteblatt 2013, Nr. 3) gestartet. Da keine Level-I-Evidenz für die Wirksamkeit der Brachytherapie (BRT) in einer prospektiv randomisierten Studie verfügbar war, wurde auf Empfehlung des IQWiG die Finanzierung dieser Therapie außerhalb dieser Studie im ambulanten und stationären Sektor vom G-BA bis 2030 ausgesetzt – dem gemutmaßten Ende von PREFERE. Gefördert wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), um zumindest die Nichtunterlegenheit der BRT zu RP, RT und AS auf höchstem Evidenzniveau beweisen zu können. Die evidente Wirksamkeit der AS ist – ebenso wie die der Bestrahlung – lediglich durch systematische Reviews [11–13], prospektive Kohortenstudien [14, 15] sowie Registerstudien [16] abgesichert. Als zukunfts-trächtige Therapie ist AS besonders in den skandinavischen Ländern, aber noch nicht in Deutschland, etabliert [17].

Nach der bioptisch gesicherten Diagnose wird durch vierteljährliche PSA-Kontrollen und Tastbefund im ersten Jahr der Tumorverlauf fachärztlich kontrolliert. Bei einem PSA-Anstieg oder klinischem Hinweis auf eine Progression ist eine Kontrollbiopsie notwendig. Nimmt der Gleason-Score zu ( $> GS 6$ ) kommt es zu einem Therapiewechsel. In den skandinavischen Ländern gilt dieses Verfahren als die Methode der Wahl. Hier werden je nach Risiko 91 % der Patienten so kontrolliert – Tendenz stei-

gend [18]. Die amerikanischen Leitlinien der ASCO haben die AS als Therapieform für die meisten Low-risk-Patienten empfohlen und dabei auch Gleason-3+4-Tumoren (7a) mit niedrigem Volumen einbezogen. In den USA wird AS 2016 als „standard of care“ deklariert [19].

Obwohl die vier Therapieformen als gleichwertig in der deutschen S3-Leitlinie verankert sind, sollte in der vierarmigen PREFERE-Studie die Frage nach der besten Therapie geklärt werden. Dabei ging es primär um die beste Wirksamkeit; primäre Studienziele waren die geringste tumorspezifische Mortalität, die Gesamtüberlebenszeit (OS), die Progressionshäufigkeit und die Zeit bis zur ersten Metastasierung.

## Fehleranalyse

Die PREFERE-Studie wurde nach drei Jahren Laufzeit im Dezember 2016 beendet. Sucht man nach den Ursachen, an denen PREFERE scheiterte, muss man die Studie einer Fehleranalyse unterziehen. Bereits bei deren Initiierung war das primäre Studienziel, die Frage nach der Mortalität, in der internationalen Literatur beantwortet [9, 10, 15]. Ein Rekrutierungsproblem hatten alle vergleichbaren Studien – z.T. mussten sie aus diesem Grund auch abgebrochen werden. Die Ergebnisse der Parallel-Studie ProtecT [20] hätte man abwarten müssen.

## Biometrie

Für alle Therapiearme wird die tumorspezifische Mortalität von epidemiologischen Erhebungen, Registern und Studien mit 1 % angegeben. Auch die neue ISUP-Klassifikation der Pathologen (Gleason-Scorebeurteilung) nimmt für WHO Grad-1-Tumoren nur eine Progressionsrate von 1–2 % an [21]. Die von den Studienstatistikern hochgerechnete Gesamtzahl der PREFERE-Rekrutanten sollte 7.600 betragen. Bei Annahme einer durch die Literatur belegten Mortalitätsrate von 1 % war die Studie *underpowered* [22]. Die Fehlannahme einer Mortalität von 10 % aus der Prä-PSA-Ära [8] führte zu diesem Irrtum. Die für ein signifikantes Ergebnis benötigte Rekrutanzahl läge bei 76.000. Wegen der zu erwartenden Rekrutierungsprobleme

wurde den Patienten die Abwahl zweier Behandlungsoptionen vor Randomisierung möglich, jedoch waren die elf entstehenden Gruppen untereinander wegen ihrer fehlenden Homogenität nicht mehr vergleichbar [23].

### Fehlende Beteiligung der Urologen

Das Studienprotokoll wurde den niedergelassenen Urologen vorgestellt, nachdem es bereits abgeschlossen war. Hatte sich in der vorangegangenen Versorgungsforschungsstudie HAROW noch 382 urologische Praxen für eine Mitarbeit entschieden und 259 tatsächlich aktiv teilgenommen [17], so waren es bei PREFERE höchstens 10 % der Praxen. Somit war die Basis der deutschen Urologen, die das Fundament der Studie bilden sollte, weder integriert noch motiviert. Eine Pilotstudie hätte diese Defizite aufdecken, vielleicht sogar beheben können.

### Ethik

Aus ärztlicher Sicht ist es kaum vorstellbar, dass sich ein 70-Jähriger, der eine eigene gesundheitliche und soziale Prägung hat, nach objektiver Aufklärung sein Schicksal dem Zufall (Randomisierung) überlassen möchte. Bei gleicher Wirksamkeit wird er selbstbestimmt die Behandlung für sich wählen, die zu seinen Lebensverhältnissen bezüglich der zu erwartenden Nebenwirkungen der Behandlung am besten passt. Die Ethikkommissionen hätten erkennen müssen, dass für die Probanden kein vertretbares Verhältnis zwischen Erkenntnisgewinn und möglichem Nutzen zu den Risiken bestand.

RT und RP sind nach den internationalen Literaturergebnissen, z.B. auch der ProtecT-Studie, mit erheblichen Nebenwirkungen belastet [24]. Auch die BRT ist ein invasives Verfahren, das nicht ohne Folgeerscheinungen bleibt. Vergleiche der drei invasiven Verfahren mit AS zeigen die Überlegenheit dieser Therapieform hinsichtlich Lebensqualität [24] und Kosten [25]. Deshalb sind die 40 Ethikkommissionen, allen voran die der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, zu fragen, wie sie offenbar vorbehaltlos für diese Studie votieren konnten, bei der 75 % der Patienten durch Randomisierung in eine vierarmige Studie einer Überbehand-

lung mit gravierenden Nebenwirkungen ausgesetzt werden. Der niedergelassene Urologe weiß um die Nebenwirkungen und muss aber, so er an der PREFERE-Studie teilnimmt, seinem Patienten diese Nachteile der invasiven Therapie zumuten. Auch das mag ein Grund für die schlechte Rekrutierung gewesen sein.

### Ökonomie

Die RP und die RT sind Leistungen, die nach DRG so vergütet werden, dass sie nicht ohne weiteres verzichtbar sind; insbesondere dann, wenn Ertragsplanungen der Geschäftsführung und übliche Auflagen für die Leistungserbringer bestehen. Rückläufige Operationszahlen schaffen bereits jetzt für einige Kliniken aufgrund der fehlenden Einnahmen Probleme, weil AS als ambulante Leistung nicht substituierend erbracht werden kann.

### Haltung der Initiatoren, Förderer und Unterstützer

Unter Berufung auf eine ungeklärte Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen haben Institutionen wie G-BA und IQWiG für ein letztlich den bisherigen drei Therapieformen gleich wirksames Behandlungsverfahren wie die BRT den Evidenznachweis auf höchstem Niveau gefordert. Diese Forderung ausgerechnet für das Low-risk-Karzinom erfüllen zu wollen, gehört zu den grundlegenden Fehlern bei PREFERE. Die Mitwirkung von wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbänden und DKG ist das Ergebnis unkritischer Übernahme von Vorgaben und Forderungen ohne ausreichendes spezifisches Literaturstudium. Der Bundesverband der Prostatakrebs Selbsthilfe war aus gutem Glauben, aber ohne eigene Expertise dabei. Die Deutsche Krebshilfe und die privaten und gesetzlichen Krankenkassen haben als Förderer keine nachweisbaren Begutachtungen durchführen lassen. Kritische Gutachten wurden ignoriert oder als Verschlussache erklärt.

### Diskussion

Drei Behandlungsangebote der PREFERE-Studie sind für das lokal begrenzte PCa Übertherapien: RP, RT und Brachy-

therapie. In der Literatur wird die tumorspezifische Mortalität bei AS mit 1 % und somit nicht höher als nach RP angegeben [26, 9, 27]. Demgegenüber ging PREFERE von einer 10 % Karzinom mortalität aus, die tatsächlich nur 7.600 Rekrutanten erforderte. Die Studie war also von vornherein underpowered. Wegen der vorhersehbaren Rekrutierungsprobleme stellte man den Probanden statt vier nur zwei Behandlungen frei; die beiden anderen konnten abgewählt werden. Das wiederum macht die statistischen Ergebnisse wegen der Inhomogenität der elf Untergruppen angreifbar, weil selbst bei ausreichender Rekrutierung eine Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten gewesen wäre [23].

In Kenntnis der Problematik ähnlicher Studien [20] hätte man eine Pilotstudie vorschalten müssen. Dann wäre vielleicht ein Teil der an der Studienplanung unbeteiligten niedergelassenen Urologen noch für das Projekt zu gewinnen gewesen oder man hätte dessen Undurchführbarkeit erkannt. So musste die Studie nach drei Jahren mit nur 343 Patienten geschlossen werden (PREFERE-Newsletter Dez. 2016). Die Urologen hatten der durch Losentscheid erzwungenen Zuordnung zu völlig gegensätzlichen Behandlungen nicht zugestimmt. Nur 10 % der Urologenpraxen nahmen teil und man muss sich fragen, ob sich diese der Studienproblematik bewusst waren.

Die Rekrutierungsprobleme von PREFERE zeigen die generelle Problematik einer Randomisierung, wenn in ihrer Wirksamkeit gleichwertige Therapiearme angeboten werden. RP, RT und Brachytherapie sind mit spezifischen Nebenwirkungen verbunden. Dem Patienten werden zwar vier mögliche Behandlungen vorgestellt, aber bei der Randomisierung droht ihm mit 75 % Wahrscheinlichkeit eine Überbehandlung, die er durch Abwahl auf 50 % reduzieren kann. Es ist anzunehmen, dass auch aus diesem Grund viele Urologen ihre Teilnahme verweigert haben. Sie wollten möglichen Schaden von ihren Patienten abwenden.

Die häufigste Nebenwirkung der invasiven Verfahren (RP, RT und Brachytherapie) ist die erektile Dysfunktion (ED), hinzu kommen Inkontinenz und Darmprobleme. Nach sechs Jahren brauchen noch 20 % der Operierten Einlagen, aber nur 8 % der AS-Gruppe. Die

**Dr. med. Dr. rer. nat. Christiane Roloff ...**



... ist Fachärztin für Allgemeinmedizin und promovierte Physikerin. Wissenschaftliche Tätigkeit und Lehrtätigkeit an den Lehrstühlen für Physik und Physiologie der LMU München, Facharzt Ausbildung (Chirurgie, Innere, Dermatologie) an den Universitätskliniken der LMU München. 28 Jahre tätig in eigener Allgemeinanzpraxis. Seit 2015 im Ruhestand.

ED beträgt nach sechs Monaten 78 % bei RT, 88 % bei RP und 48 % bei AS [24]. Bei RT sind außerdem zusätzliche Störungen der Blasen- und Enddarmfunktion möglich.

Vor dem Hintergrund der deutlich erkennbaren Übertherapie ist es erstaunlich, dass 40 Ethikkommissionen PREFERE akzeptierten und die Warnungen vor Studienbeginn ignorierten. Das IQWiG war über alle Fehler des Studienprotokolls informiert, ließ die Studienleitung aber gewähren.

Am 31.12.2016 wurde die durch öffentliche Gelder und Spenden (gesetzliche Krankenkassen, privaten Krankenkassenversicherer und die DKH [Stiftung Deutsche Krebshilfe]) finanzierte PREFERE-Studie richtigerweise – aber zu spät – beendet. Eine Fortsetzung im gleichen Rekrutierungstempo hätte trotz Unterdimensionierung ein Ende nach 2050 wahrscheinlich gemacht. Nach dreijähriger Studiendauer seien ein Drittel der Kosten des mit 25 Millionen geförderten Projekts verbraucht. Die offizielle Erklärung für den Misserfolg ist die mangelnde Rekrutierung – verbunden mit einer Schuldzuweisung an die niedergelassenen Urologen.

Noch glauben Studienleitung und Förderer, ihr Einsatz habe sich gelohnt, weil in einigen Fällen histologische Korrekturen des Gleason-Score vorgenommen, für die Teilnehmer gutes Aufklärungsmaterial erstellt und der Patient besonders gut versorgt wurde. Seit Jah-

ren – und nicht erst durch diese Studie – ist bereits bekannt, dass es abweichende Ergebnisse durch Zweitbefundung des Gleason-Scores bei bis zu 40 % der Fälle gibt [28].

Der studienbedingte Lerneffekt sollte in der Erkenntnis bestehen, dass eine sorgfältige Planung niedergelassener Kollegen und biometrische Gegengutachten berücksichtigen muss, dass Literatur und Parallel-Studien bekannt sein sollten und der wissenschaftliche Diskurs mit den Kritikern zu pflegen ist. Studienaufforderungen durch patientenfern agierende Institutionen garantieren nicht immer das Beste für die Betroffenen und sollten mit wissenschaftlicher Skepsis geprüft werden.

Dieses vorhersehbare Studien-Desaster verlangt nach Aufklärung und Übernahme von Verantwortung. Da es bei dem Low-risk-PCa nicht um Lebensverlängerung geht, sind weitere Wirkkeitsstudien überflüssig. Neue diagnostische und therapeutische Methoden sollten als primäres Studienziel den Erhalt von Funktion und Lebensqualität haben.

Es ist an der Zeit, dass sich die Studienleitung zu ihrer Verantwortung bekennt. Das betrifft auch die Förderer, die Mittel aus Beiträgen und Spenden nach unzureichender Prüfung zur Verfügung gestellt haben. Damit sind auch die von ihnen beauftragten Gutachter und die Initiatoren von IQWiG und G-BA ge-

meint. Diese werden ihrer Verantwortung am besten gerecht, wenn sie erkennen, dass nicht jede Fragestellung randomisiert auf Level-1-Niveau zu beantworten ist.

**Schlussfolgerungen**

Der zusätzliche onkologische Nutzen therapeutischer Verfahren wird immer geringer. Trotz allen Fortschrittsgetöses trifft diese Entwicklung für viele onkologische Teilgebiete zu. Deshalb sind Studien wie PREFERE bei kleinen bzw. fehlenden Wirksamkeitsunterschieden in den verschiedenen Therapiearmen und daher sehr langer Laufzeit nicht mehr vertretbar. Entscheidend ist die subjektive Einschätzung eines 70 Jahre alten Betroffenen, bevor er sich auf eines der ganz unterschiedlichen Behandlungsangebote einlässt. Letztlich wird er – wohl wissend, dass er an einem lokal begrenzten PCa mit niedrigem Risiko nicht sterben wird – eine seiner Gesundheit und Psyche angemessen erscheinende Therapie wählen. Für den beratenden Arzt gilt es, mit diesen speziellen Patienten eine Therapieentscheidung zu treffen, die von hoher Individualität geprägt ist. Auch daraus lassen sich wichtige Informationen gewinnen, die für eine patientenorientierte Forschung genutzt werden können.

**Interessenkonflikte:** keine angegeben.

**Korrespondenzadresse**

Dr. med. Dr. rer. nat. Christiane Roloff  
 Fachärztin für Allgemeinmedizin  
 Münchner Str. 25  
 82041 Oberhaching  
 Christianeroloff@gmx.de

**Literatur**

1. Robert-Koch-Institut. Prostatakrebs. [www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html) (letzter Zugriff am 22.05.2017)
2. Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in metastatic breast and prostate cancer – lessons in cancer dynamics. *N Engl J Med* 2015; 373: 1685–7
3. Winter A, Sirri E, Jansen L, et al. Comparison of prostate cancer survival in Germany and the USA: can differences be attributed to differences in stage distributions? *BJU Int* 2017; 119: 550–9
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–74
5. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 4.0, Dez. 2016. AWMF-Register-Nummer 043/022OL

6. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason Score (GS)  $\leq 6$  have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1346–52
7. Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228
8. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 932–42
9. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 272–7
10. Bul M, van den Bergh RCN, Zhu X, et al. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int* 2012; 110: 1672–7
11. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 62: 976–83
12. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Röder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer – a systematic review. *J Surg Oncol* 2014; 109: 830–5
13. Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, et al. Systematic review and meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active surveillance for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67: 993–1005
14. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3379–85
15. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 126–31
16. Stattin P, Holmberg E, Johansson J-E, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J. Outcomes in localized prostate cancer: national prostate cancer register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 950–8
17. Herden J, Ansmann L, Ernstmann N, Schnell D, Weißbach L. The treatment of localized prostate cancer in everyday practice in Germany – a multicenter prospective observational study (HAROW) in 2957 patients. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 329–36
18. Loeb S, Folkvaljon Y, Curnyn C, Robinson D, Bratt O, Stattin P. Uptake of active surveillance for very-low-risk prostate cancer in Sweden. *JAMA Oncol* 2016 Oct 20. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3600 [Epub ahead of print]
19. Cooperberg M. Active surveillance for low-risk prostate cancer – an evolving international standard of care. *JAMA Oncol* 2016, Oct 20. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3179 [Epub ahead of print]
20. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415–24
21. Epstein ID, Egevad I, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma – definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 244–57
22. Ulm K. PREFERE-Studie – Zu wenig statistische Power? Kommentar aus Sicht der Statistik. *Uro-News* 2013; 17: 14–5
23. Porzolt F. Keine präferenz-, sondern exklusionsbasierte Studie. *Versorgungsforschung* 2013, 1: 16–7
24. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1425–37
25. Reinhold T, Dornquast C, Börgermann C, et al. Behandlungskosten des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in Deutschland – Ökonomische Ergebnisse der HAROW-Beobachtungsstudie. *Urologe* 2016; 55: 1573
26. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 125–32
27. Parker C, Muston D, Melia J, Moss S, Dearnaley D. A model of the natural history of screen-detected prostate cancer and the effect of radical treatment on overall survival. *Br J Cancer* 2006; 94: 1361–8
28. Egevad L, Ahmad AS, Algaba F, et al. Standardization of gleason grading among 337 European pathologists. *Histopathology* 2013; 62, 247–56



## DEGAM-NEWSLETTER

### Immer gut informiert

Seit einigen Jahren verschickt die DEGAM-Bundesgeschäftsstelle exklusiv an die Mitglieder den E-Mail-Newsletter DEGAM aktuell. Dieser Informationsdienst beinhaltet Neuigkeiten aus dem Präsidium, den Sektionen und Arbeitsgemeinschaften sowie der Leitlinien-Geschäftsstelle und der JADE. Auch aktuelle Mitteilungen zu den Rubriken Personalien, Veranstaltungen und Stellenausschreibungen finden sich im Newsletter. Die bisher versandten Ausgaben können im passgeschützten internen Bereich unter

[www.degam.de](http://www.degam.de)

eingesehen werden. Sind auch Sie an den aktuell in der DEGAM diskutierten Themen und Entwicklungen interessiert? Schicken Sie einfach eine E-Mail mit dem Betreff „DEGAM aktuell“ an:

[geschaeftsstelle@degam.de](mailto:geschaeftsstelle@degam.de)