

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Urologische Klinik und Poliklinik des
Klinikums rechts der Isar**

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

**Langzeitoutcome nach radikaler Prostatovesikuloektomie in einem
deutschlandweiten Kollektiv, in Abhängigkeit klinischer und
histopathologischer Parameter**

Christian Straub

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. K. Herkommer

2. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 30.04.2013 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät der Medizin am 16.10.2013 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung	4
1.1 Diagnostik.....	6
1.2 Staging und Therapie.....	12
1.3 Prognose.....	17
1.4 Fragestellung.....	21
2 Material und Methoden	22
2.1 Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“	22
2.1.1 Patientenrekrutierung und Datenerfassung.....	22
2.1.2 Follow-up.....	23
2.2 Patientenkollektiv	24
2.2.1 Einschlusskriterien	24
2.2.2 Hauptklassifikationsmerkmale.....	24
2.2.3 Subklassifikationsmerkmale	25
2.3 Klinische Parameter und pathologische Befunde	25
2.3.1 Alter bei Diagnose	25
2.3.2 Prostataspezifisches Antigen	25
2.3.3 TNM-Klassifikation	26
2.3.4 Gleason-Score	28
2.3.5 adjuvante Therapie.....	29
2.4 Endpunkte	29
2.4.1 Progress	29
2.4.2 Überleben.....	29
2.4.2.1 Progressfreies Überleben	30
2.4.2.2 Gesamtüberleben	30
2.4.2.3 Karzinomspezifisches Überleben.....	30
2.5 Statistik	30
3 Ergebnisse	31
3.1 Gesamtkollektiv	31
3.2 Progressfreies Überleben	34
3.3 Gesamtüberleben	45
3.4 Karzinomspezifisches Überleben	55
4 Diskussion	65
4.1 Vergleich der Kollektive	65
4.2 Progressfreies Überleben	68

4.3 Karzinomspezifisches Überleben	76
4.4 Gesamtüberleben	83
5 Zusammenfassung	86
6 Literaturverzeichnis	88
7 Danksagung.....	100

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASAP	Atypical small acinar proliferation
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DND	Dead of not Disease
DOD	Dead of Disease
DRU	Digital -rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EPE	extraprostatistische Tumorausdehnung
GS	Gleason-Score
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenz Intervall
m	Missings
NED	No Evidence of Disease
PC	Prostatakarzinom
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RR	Relatives Risiko
SVI	Samenblaseninvasion
UICC	Union internationale contre le cancer

1 EINLEITUNG

Das Prostatakarzinom (PC) wurde in der Literatur erstmals von dem Londoner Mediziner George Langstaff im Jahre 1817 erwähnt [76]. Eine raumfordernde, dem Prostatagewebe entspringende Masse, die während einer Autopsie aufgefallen war, führte damals zu der Diagnose. Im Jahr 1853 beschrieb der Chirurg John Adams das erste histologisch gesicherte PC [2]. Aufgrund der unzureichenden Diagnostik und der geringen Lebenserwartung wurden Prostatakarzinome im 19. Jahrhundert nur selten entdeckt, weshalb es kaum verwunderlich war, dass Adams seinen 59-jährigen Patienten damals zu einer Seltenheit erklärte.

Heute präsentiert sich in Deutschland ein völlig anderes Bild. Laut der aktuellen Datenveröffentlichung des Robert-Koch-Instituts von 2012 wurde in der Bundesrepublik im Jahr 2008 bei ca. 63.400 Männern ein PC diagnostiziert [66]. Mit 25,7% liegt die Prostata somit noch vor Darm und Lunge, (mit 14,3% und 13,8%) als die häufigste Lokalisation maligner Erkrankungen beim Mann. Die Inzidenz des PC hat in Deutschland bis in das Jahr 2007 stetig zugenommen, wohingegen die Daten von 2008 im Vergleich zum Vorjahr einen leichten Rückgang der Neuerkrankungen um rund 1,5% aufweisen. Betrachtet man jedoch die Prostatakarzinom-Inzidenz im Verlauf der letzten 10 Jahre, so hat diese in der Bundesrepublik um ca. 50% und die altersstandardisierte Erkrankungsrate um etwa 25% zugenommen. Als Ursache für diesen, schon seit den frühen 1980er Jahren bestehenden Trend, ist überwiegend die Vorverlagerung der Diagnose durch die damals eingeführte und in Deutschland seit Anfang der 1990er Jahre flächendeckend angewandte Bestimmung des Prostataspezifischen-Antigens (PSA) zu sehen. Gerade in den letzten Jahren führte die Möglichkeit der frühen Detektion im Altersbereich zwischen 50-69 Jahren zu einem bedeutsamen Anstieg der Inzidenzraten. Das mittlere Erkrankungsalter sank dadurch in Deutschland, im Vergleich zu den letzten Jahrzehnten, im Jahr 2008 auf 70 Jahre. Prostatakarzinome vor dem 50. Lebensjahr wurden jedoch weiterhin äußerst selten diagnostiziert. Die Prostatakarzinomspezifische Mortalitätsrate ist in Deutschland seit ihrem Zenit im Jahr 1994 bis zum Jahr 2008 von 29,8 auf 20,6 Todesfälle pro 100.000 Personen gefallen. Damit liegt das PC mit 10,5% nach Lungen- und Darmkrebs (25,5% bzw. 11,8%) weiterhin an dritter Stelle der krebsbedingten Todesursachen bei Männern [66].

Im internationalen Vergleich nahm Deutschland 2008 bezüglich der Neuerkrankungsraten, mit 157,7 Erkrankungen pro 100.000 Personen, Platz sieben ein. Frankreich lag mit einer Inzidenzrate von knapp 170/100.000 an der Spitze, gefolgt von den USA mit einem Wert von etwa 160/100.000 [66]. Die niedrigsten Inzidenzraten erreichten Länder in Zentralasien mit im Schnitt nur ca. 3 Erkrankungen je 100.000 Männern [44]. Die geographischen Unterschiede bezüglich der Inzidenzraten von klinisch manifesten Prostatakarzinomen stehen im starken Kontrast zu der Erkenntnis, dass die Inzidenz von latenten Prostatakarzinomen weltweit nahezu identisch ist [15]. Diese Divergenz unterstützt die Vermutung, dass Lebensstil und Umweltfaktoren die Entstehung von klinisch relevanten Prostatakarzinomen mitbeeinflussen.

Nach dem jetzigen Stand der Forschung handelt es sich beim PC um ein multifaktorielles Geschehen, dessen genaue Ätiologie bisher noch nicht hinreichend geklärt werden konnte. Anhand der erfassten Daten ist es dennoch möglich bestimmte Faktoren zu identifizieren, die das Auftreten eines PC begünstigen. Als relativ gesicherte Risikofaktoren gelten eine positive Familienanamnese, die ethnische Zugehörigkeit und das Alter [58, 66, 89]. Laut einer Metanalyse von Bruner et al aus dem Jahr 2003, ist die Wahrscheinlichkeit selbst an einem PC zu erkranken, bei Männern mit erkrankten Verwandten 1. Grades höher (Relatives Risiko (RR)= 2,2) als bei Männern mit erkrankten Verwandten 2. Grades (RR= 1,9) [17]. Neben dem Verwandtschaftsgrad, stellen jedoch auch die Anzahl der erkrankten Angehörigen und das Erkrankungsalter der Angehörigen, entscheidende Risikofaktoren dar. Brand et al haben gezeigt, dass mit der Anzahl der betroffenen Verwandten, auch das eigene Erkrankungsrisiko zunimmt. Zudem stieg das Risiko an einem PC zu erkranken mit abnehmendem Diagnosealter der betroffenen Angehörigen. So lag die Hazard Ratio (HR) für die Diagnose eines PC bei Männern <65 Jahre mit 3 erkrankten Brüdern deutlich höher (HR= 23) als bei Männern zwischen 65 und 74 Jahren und einem erkrankten Vater (HR= 1,8) [14]. Die Beobachtung, dass Afroamerikaner im Vergleich zu Kaukasischen Männern bei gleicher Lebensweise ein mehr als doppelt so hohes PC-Risiko haben, verdeutlicht den Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf das Erkrankungsrisiko [73]. Die Entartungstendenz steigt auch mit dem Lebensalter. 2008 lag die Wahrscheinlichkeit, im Alter von 40 Jahren innerhalb der folgenden 10 Jahre ein PC zu entwickeln, bei 0,1% (1 von 900), wohingegen sie ab einem Alter von 70 Jahren auf 6,6% anstieg (1 von 15) [66].

Neben diesen gesicherten Risikofaktoren konnten auch einige sowohl exogene als auch sozioökonomische Einflüsse identifiziert werden, die im Verdacht stehen die Bildung von klinisch manifesten Prostatakarzinomen zu fördern. Zu diesen Faktoren zählen unter Anderem die übermäßige Aufnahme von tierischen Fetten, Rauchen, Alkoholkonsum und bestimmte Pestizide [32, 69, 73]. So zeigte eine Studie von Zaridze et al aus dem Jahr 1984 dass das ursprünglich relativ niedrige PC-Risiko von japanischen Männern (Inzidenzrate im Jahr 1982 ca. 6/100.000 Personen) deutlich ansteigt, wenn diese ihren Wohnsitz von Japan in die USA verlegen (PC-Inzidenzrate innerhalb der japanischen Bevölkerung von Los-Angeles im Jahr 1982: ca. 22/100.000) [139].

Es wird deutlich, dass der ökonomische und gesellschaftliche Stellenwert dieser Erkrankung zunehmend wächst. Da die Ursachen der Erkrankung nur teilweise geklärt sind, ist eine suffiziente Prävention noch nicht möglich. Bei Karzinomen, die in einem frühen Stadium diagnostiziert und rechtzeitig therapiert werden, bestehen gute Heilungschancen. Im fortgeschrittenen Stadium jedoch kann meist nur noch durch palliative Maßnahmen die Lebensqualität des Patienten bis zum Tod verbessert werden. Aus diesem Grund wurde neben der Ursachenforschung auch die Diagnostik, Therapie und die Nachsorge des PC über die Jahre fortgehend weiterentwickelt.

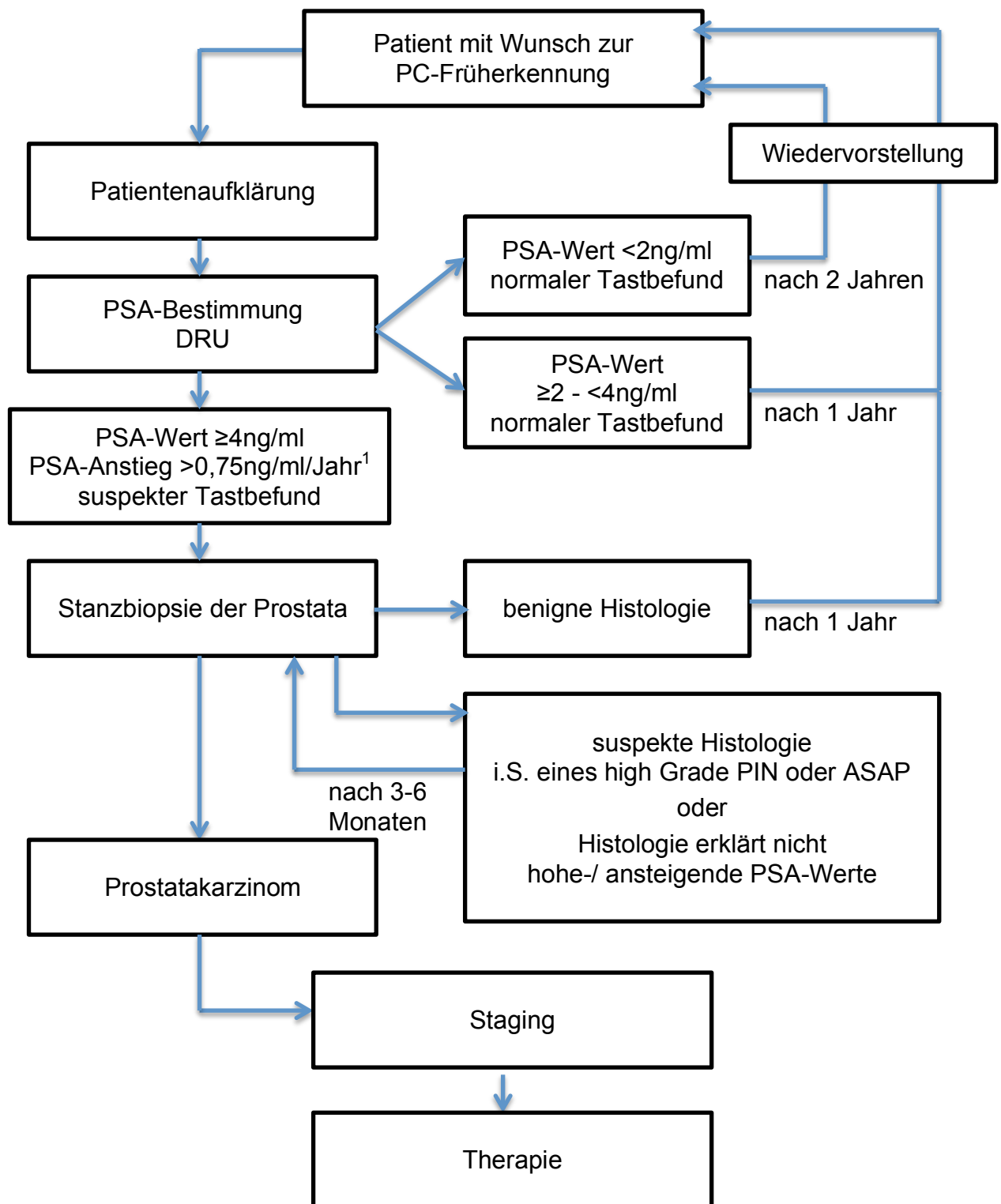
1.1 Diagnostik

Um Prostatakarzinome möglichst frühzeitig zu erfassen, ist eine effektive Vorsorge unentbehrlich. Somit sieht das aktuell geltende gesetzliche Früherkennungsprogramm in Deutschland vor, dass jedem Mann ab einem Alter 45 Jahren einmal jährlich eine Digital-rektale Untersuchung (DRU) der Prostata, eine Inspektion des äußeren Genitales und eine Palpation der Leistenlymphknoten zusteht [66]. Die Qualität einer Vorsorgeuntersuchung definiert sich jedoch nicht nur über eine möglichst frühe Detektion der Erkrankung, sondern auch über den messbaren Vorteil den ein solch frühzeitiger Nachweis für den Betroffenen mitbringt. Da der tatsächliche Nutzen des PSA-Screenings in Studien bisher jedoch nicht eindeutig belegt werden konnte [59, 136], ist der PSA-Test aktuell kein Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung. Da die vom Gesetzgeber angebotene Vorsorgeuntersuchung jedoch bezüglich ihrer Aussagekraft vielen Variablen unterliegt (z.B. Tumorgröße, Tumorlage, Erfahrung des Untersuchers etc.), würden

manche Prostatakarzinome, ohne Zuhilfenahme weiterer diagnostischer Mittel, ggf. erst in einem deutlich fortgeschrittenen Stadium erkannt. Der PSA-Test hingegen ist aufgrund seiner höheren Objektivität und Sensitivität (PSA-Test 72% vs. DRU 53%) besser geeignet, Frühkarzinome zu entdecken [87]. Es gilt jedoch zu beachten, dass es sich bei dem PSA um einen organspezifischen und keinen Prostatakarzinomspezifischen Biomarker handelt. Somit kann es z.B. auch bei einer benignen Prostatahyperplasie, einer Prostatitis, durch externe Stimulation der Prostata (z.B. nach einer DRU) und/oder aufgrund eines Traumas zu einem PSA-Anstieg im Serum kommen. Trotz daraus resultierender Einbußen bezüglich der Spezifität, können bei alleinigem Gebrauch des PSA-Tests, ca. 45% der PC erfasst werden. Im Vergleich dazu, werden nur etwa 18% der PC durch eine DRU ertastet. So ermöglicht die Kombination aus klinischer Untersuchung und PSA-Messung die höchsten Detektionsraten [105].

Die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) hat gezeigt, dass die Früherkennung mittels PSA-Messung die PC-spezifische Todesrate im Screening-Arm des untersuchten Kollektivs um bis zu 21% senken konnte [108]. Gleichzeitig ging dies jedoch mit einem erhöhten Risiko der Überdiagnostik einher. Da es bei suspekten PSA-Befunden, den Leitlinien entsprechend, einer invasiven Diagnostik bis hin zur chirurgischen Therapie bedarf, gilt es den möglichen Nutzen des PSA-Screenings gegen den potentiellen Verlust an Lebensqualität durch etwaige Komplikationen und Nebenwirkungen nachfolgender Behandlungen abzuwägen. Eine Aufklärung des Patienten bezüglich der individuellen Vor- und Nachteile einer PSA-Bestimmung zur Früherkennung ist demnach unerlässlich.

In Deutschland ist der PSA-Test Gegenstand eines sog. opportunistischen Screenings. Im Gegensatz zu organisierten, populationsbezogenen Screeningprogrammen handelt es sich beim opportunistischen Screening um eine individuelle, weitestgehend unkoordinierte Früherkennung, die primär auf Anliegen des Patienten oder aufgrund ärztlicher Aufklärung erfolgt. Die einzelnen Schritte der Untersuchung gehen aus der folgenden Graphik (Abbildung 1) der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) hervor [138]:



¹ Um einen PC-spezifischen PSA-Anstieg zu verifizieren, sollte nach einigen Wochen, unter standardisierten Bedingungen, im selben Diagnoselabor und unter Verwendung der gleichen Methoden, eine erneute Messung durchgeführt werden

PC; Prostatakarzinom, PSA; Prostata spezifisches Antigen, DRU; Digital-rektale Untersuchung, PIN; Prostatistische intraepitheliale Neoplasie, ASAP; Atypical small acinar proliferation

Abbildung 1: Aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie für die Prostatakarzinomdiagnostik. [138]

Wie Abbildung 1 verdeutlicht, besteht bei Patienten mit suspektem Tastbefund und/oder erhöhten PSA-Werten der nächste diagnostische Schritt in einer histopathologischen Untersuchung des Prostatagewebes. Zu diesem Zweck wird eine transrektale Stanzbiopsie der Prostata durchgeführt. Mit Hilfe einer speziellen Stanzapparatur werden nach einem festen Schema und unter Ultraschallkontrolle, Gewebszylinder aus drei Arealen der Prostata (Apex, Mitte und Basis) entnommen. Die Anzahl der notwendigen Stanzbiopsien richtet sich hierbei u.a. nach dem Prostatavolumen, wobei nach den aktuellen Leitlinien der DGU zwischen 10 und 12 Biopsien (jeweils 5 bzw. 6 Biopsien aus dem rechten und dem linken Prostatalappen) notwendig sind um eine repräsentative Stichprobe zu erhalten [37, 138]. Suspekte (echoarme) Prostataareale werden auf individueller Basis zusätzlich biopsiert. Die so gewonnenen Gewebeproben werden entsprechend ihrer Entnahmestelle gekennzeichnet und von einem Pathologen histologisch und ggf. immunhistochemisch auf morphologische Kernatypien und Architekturstörungen untersucht. Wurden maligne oder malignitätsverdächtige Zellpopulationen entdeckt, erfolgt eine weiterführende Charakterisierung des Befundes bezüglich folgender Eigenschaften:

- vorliegender Karzinomtyp
- histologischer Differenzierungsgrad (Grading)
- intra- und extraprostatiche Tumorausdehnung

Bei der überwiegenden Mehrzahl (> 95%) der PC handelt es sich um azinäre Adenokarzinome. Besonders differenzierte Tumoren, wie etwa Urothel- oder Plattenepithelkarzinome der Prostata, treten nur äußerst selten auf. In der histopathologischen Diagnostik gilt es, diese manifesten Tumorformen gegen bestimmte Übergangsformen des PC abzugrenzen. Zu diesen atypischen Läsionen zählen die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) und die atypical small acinar proliferation (ASAP). Die PIN entspricht histologisch einem Carcinoma in Situ und wird entsprechend der Differenzierung in eine low- und high-Grade PIN unterteilt. Obgleich sowohl die ASAP als auch die high-Grade PIN als primär gutartig gelten, konnte in Studien beobachtet werden, dass bei den betroffenen Patienten (besonders bei multifokalem Befall) das Risiko für das Auftreten eines invasiven Prostatakarzinoms in der Wiederholungsbiopsie deutlich erhöht ist [12]. Als potentielle Vorläuferläsionen für das Prostatakarzinom, macht somit der Nachweis

einer ASAP und/oder einer high-Grade PIN, eine Kontrollbiopsie nach 3-6 Monaten erforderlich (vgl. Abbildung 1).

Der Malignitätsgrad eines Prostatakarzinoms hängt unter anderem davon ab, wie stark sich die Tumorzellen in ihrer Architektur von den Zellen des gesunden Prostatagewebes unterscheiden. Je schlechter der histopathologische Differenzierungsgrad, desto größer ist die Malignität des untersuchten Prostatakarzinoms und umso höher das Grading. Um den Grad der Entdifferenzierung und damit den Grad der Malignität systematisch zu erfassen, wurden verschiedene Grading Systeme entwickelt. Der Gleason-Score (GS) ist aktuell das am häufigsten verwendete Grading System zur Einstufung von Adenokarzinomen der Prostata. Er wurde erstmals 1966 von dem Pathologen Donald F. Gleason beschrieben [52] und gehört aufgrund seiner prognostischen Aussagekraft [80, 106] seit dem Ende der 1980er Jahre zu einem festen Bestandteil der histologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. In dieser Zeit wurde der GS immer weiterentwickelt und verbessert. Für das gewöhnliche Prostatakarzinom hat sich weltweit der GS gemäß der Konsensuskonferenz der WHO von 2002 durchgesetzt. Das Grading System beurteilt feingewebliche Karzinommerkmale und bewertet diese bezüglich des Ausmaßes der Entdifferenzierung und nach der Häufigkeit mit der bestimmte Atypien im Präparat vorkommen (zur genauen Durchführung siehe 2.3.4). Er wird sowohl bei der präoperativen Beurteilung von Prostata Biopsaten als auch bei der endgültigen histopathologischen Befundung des radikalen Prostatovesikulektomie (RPE) - Präparates angewendet. Der präoperative erfasste GS spielt bei der Risikoklassifizierung und somit bei der Therapieplanung des Prostatakarzinoms eine entscheidende Rolle (siehe 1.2 Staging und Therapie). Da Stanzbiopsien jedoch aufgrund der stichprobenartigen Entnahme keine vollständig repräsentative Beurteilung der gesamten Prostata zulassen, ergeben sich z.T. Unterschiede in Bezug auf den prä- und postoperativ festgestellten Differenzierungsgrad eines Prostatakarzinoms [33]. Eine Studie von Freedland et al vergleicht die prä- und postoperativ ermittelten GS von insgesamt 1.113 Patienten, die sich aufgrund eines Prostatakarzinoms zwischen 1996 und 2005 einer RPE unterzogen hatten. Es zeigte sich, dass nur in 62% der Fälle der präoperativ festgestellte Differenzierungsgrad mit dem postoperativ diagnostizierten GS übereinstimmte. 27% der Prostatakarzinome wurden bezüglich des Differenzierungsgrades präoperativ niedriger und 11% der Prostatakarzinome höher eingestuft [48]. Im Jahr 2005 wurde dann, gemäß der Konsensuskonferenz der International Society of Urological Pathology (ISUP), ein

modifizierter GS eingeführt. Er ermöglicht u.a. eine effektivere Integration schlecht differenzierter Gewebsanteile in die Berechnung des Gleason-Scores [39]. Neben einer präziseren Übereinstimmung des Gratings der Stanzbiopsie und des Ektomiepräparates (64% Konkordanz mit klassischem GS vs. 70% Konkordanz mit modifiziertem GS [126], ermöglicht der modifizierte GS vor allem eine realitätsgetreuere Einschätzung der Aggressivität von Prostatakarzinomen [9, 38, 103]. Trotz Verbesserungen bezüglich der Repräsentativität von Stanzbiopsien, bleibt die Bestimmung des GS aus dem RPE-Präparat weiterhin Goldstandard zur Erfassung des Differenzierungsgrades von Prostatakarzinomen.

Neben Karzinomtyp und Grading, erlaubt die Entnahme von Stanzbiopsien auch eine Beurteilung des Prostatakarzinoms hinsichtlich der intra- und extraprostatischer Tumorausdehnung. So konnte gezeigt werden, dass der Anteil (in %) oder die Länge (in Millimetern) der Tumorbeteiligung pro Gewebsstanze in direkter Beziehung mit dem Tumolvolumen, dem extraprostatatischen Wachstum und der Prognose nach RPE stehen [50, 55, 109]. Unter Berücksichtigung der Anzahl und der Verteilung positiver Stanzbiopsien lassen sich zudem Rückschlüsse auf die Uni- bzw. Multifokalität des Prostatakarzinoms, sowie auf die Ausbreitung und Lokalisation des Haupttumors ziehen. Neben lymphovaskulärer Invasion ist die Invasion perineuraler Strukturen der Prostata durch PC-Zellen ein weiteres Merkmal, das laut der DGU in der histopathologischen Untersuchung von Prostatabiopsaten miteinbezogen werden sollte. Trotz widersprüchlicher Studienlage bezüglich der Nützlichkeit als prognostischer Indikator [30, 35], gilt die An- bzw. Abwesenheit einer perineuralen Invasion ggf. als wichtiges Einflusskriterium für die weitere Therapieplanung. Als mögliches Indiz für extraprostatatisches Wachstum mit neuronaler Infiltration, kann so der Nachweis einer perineuralen Tumordinvasion eine Kontraindikation für die Durchführung einer nervenerhaltenden Prostatektomie darstellen [58, 89] (vgl. 1.2 Staging und Therapie). Die Diagnose eines extraprostatatischen Wachstums wird jedoch am verlässlichsten mit dem Nachweis maligner Zellen im periprostatatischen Fettgewebe und/oder der Samenblasen gestellt. Da die Darstellung einer Tumordinfiltration der Prostatakapsel und/oder der Samenblase mittels Stanzbiopsie nicht mit absoluter Sicherheit gelingt, ist eine genaue Beurteilung des organüberschreitenden Wachstums, und damit eine explizite Zuordnung des Karzinoms hinsichtlich des Tumor-Stadiums (T-Stadiums), nicht immer möglich.

Wie aus dem o.g. hervorgeht, ist eine wirklich präzise histopathologische Befundung des Prostatakarzinoms meist nur anhand des Prostatektomie-Präparates

durchführbar. Dennoch, zusammen mit den Ergebnissen der Primär Diagnostik, (DRU, PSA-Test) erlauben die mittels Stanzbiopsien erhobenen Befunde, eine annähernd repräsentative Einschätzung der Malignität eines Prostatakarzinoms. Um jedoch die weiteren, für eine erfolgreiche Therapie notwendigen Entscheidungen zu treffen, ist es erforderlich das gesamte Risikoprofil eines PC-Patienten mit Hilfe eines adäquaten Stagings zu erfassen.

1.2 Staging und Therapie

Das Behandlungskonzept des Prostatakarzinoms richtet sich nach der Ausbreitung des Karzinoms in der Prostata und dem übrigen Körper des Patienten. Um den Karzinombefall effektiv beurteilen zu können, wird nach der bioptischen Diagnosesicherung ein Staging durchgeführt. Hierzu stehen mehrere Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Bildgebende Verfahren wie die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) und die Magnetresonanztomographie (MRT) ergänzen die Befunde der klinischen und histopathologischen Diagnostik und geben so Aufschluss über Volumen und Lokalisation des Haupttumors sowie über eine etwaige Tumordinfiltration der Nachbarorgane. Auch das präoperative Lymphknotenstaging erfolgt mittels MRT und sollte, aufgrund der besseren Weichteilauflösung, einer Computertomographie (CT) vorgezogen werden [138]. Eine Metanalyse von Abuzallouf et al aus dem Jahr 2004 hat ergeben, dass die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen bei einem GS >7 um etwa 23% und bei dem klinischen T-Stadium cT3 und/cT4 um ca. 26% steigt [1]. Aus diesem Grund empfiehlt die DGU allen Patienten mit einem GS \geq 8 und einem T-Stadium cT3/4 eine kernspintomographische Untersuchung der pelvinen Lymphknoten. Die Suche nach Knochenmetastasen mittels Skelett-Ganzkörperszintigraphie erfolgt ebenfalls risikoadaptiert und wird ab dem Vorliegen einer der Folgenden Befunde empfohlen:

- PSA-Wert >20 ng/ml (Prävalenz von Knochenmetastasen ca. 16%)
- Fortgeschrittenen T-Stadium (cT3/4) (Prävalenz von 47%)
- GS >7 (Prävalenz von 28%)
- Knochenschmerzen und/oder unklarer Anstieg der alkalischen Phosphatase

Die zugrundeliegenden Prävalenzzahlen entstammen der Metanalyse von Abuzallouf et al [1].

Die Ergebnisse des Stagings werden zusammengetragen und die Ausbreitung des Karzinoms anhand der TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer

(UICC) (siehe 2.3.3) beschrieben. Prostatakarzinome mit den Stadien T1-2, N0, M0 gelten als lokal begrenzt. Stadien T3-4, N0, M0 werden als lokal fortgeschrittene Karzinome bezeichnet. Als fortgeschritten bzw. metastasiert, gelten Stadien N1 und/oder M1. Nach abgeschlossenem Staging werden mit dem Patienten die in Frage kommenden therapeutischen Schritte festgelegt. Als Therapieoptionen stehen generell die RPE, Radiotherapie, Androgenablation, Active Surveillance und das sogenannte Watchfull-Waiting zur Auswahl.

Bei der Behandlung nicht metastasierter PC gelten die RPE und die Radiotherapie (sowohl perkutane Bestrahlung als auch Brachytherapie) als Therapieansätze mit primär kurativer Intention. Die Therapie erfolgt hierbei stadienadaptiert. So können in Abhängigkeit vom Risikoprofil und der Tumorausdehnung (begrenzt vs. fortgeschritten) die lokalen Behandlungsverfahren effektiv kombiniert und ggf. durch eine systemische Therapie im Sinne einer Androgenablation ergänzt werden. Gleichzeitig gilt es jedoch zu beachten, dass lokal begrenzt wachsende, gut differenzierte Prostatakarzinome auch ohne therapeutische Intervention die Prognose der Patienten kaum beeinträchtigen. Lu-Yao et al konnten in einer großangelegten retrospektiven Studie mit fast 60.000 PC-Patienten (Patientenalter zwischen 50 und 79 Jahren) beispielsweise zeigen, dass sich die karzinomspezifische Überlebensrate bei konservativ behandelten Patienten mit lokal begrenztem Tumorwachstum nach 10 Jahren nicht signifikant bzw. kaum von der karzinomspezifischen Überlebensrate von Patienten unterscheidet, die mittels RPE oder Radiotherapie behandelt wurden [81]. Da jedoch eine interventionelle Behandlung gewisse Nebenwirkungen mit sich bringt, ist es von Bedeutung, bei der Therapieplanung den voraussichtlichen Nutzen bzw. Gewinn an Lebensjahren gegen den potentiellen Verlust an Lebensqualität durch die Folgen der Therapie abzuwägen. Um der Gefahr der Übertherapie vorzubeugen, sollten geeignete Patienten somit nicht nur über zeitnahe interventionelle Behandlungsoptionen, sondern auch über das hinauszögernde Prinzip der Active Surveillance und das abwartende palliative Konzept Watchful Waiting aufgeklärt werden. Active Surveillance (zu Deutsch „aktive Überwachung“) ist bei Patienten mit einem niedrigmalignen PC, die zum Diagnosezeitpunkt theoretisch für eine radikale Therapie geeignet wären indiziert. Sie verfolgt das Ziel, unter engmaschiger Verlaufskontrolle die rechtzeitige kurative Behandlung und die damit einhergehenden Nebenwirkungen bis zu dem Zeitpunkt hinauszuzögern, an dem eine durch bestimmte Kriterien definierte Intervention notwendig wird. Anders als bei der Active-

Surveillance-Strategie, an deren Endpunkt eine potentiell kurative Intervention steht, hat das Watchful Waiting (zu Deutsch „aufmerksames Abwarten“) die Absicht, Patienten mit einer eingeschränkten Lebenserwartung (<10 Jahren), unabhängig von der Tumormalignität, erst bei einem Symptomprogress rein palliativ zu behandeln. Es gilt dabei zu beachten, dass sich sowohl die konservativen als auch die kurativen Behandlungsstrategien nur unter bestimmten Voraussetzungen positiv auf das Outcome auswirken. So definierten Klotz et al und weitere Arbeitsgruppen beispielsweise klare Grenzwerte für prognostische Parameter (GS: ≤ 6 , PSA-Wert: ≤ 10 ng/ml, T-Stadium: T1c oder T2a, Anzahl positiver Stanzbiopsien: ≤ 2 [72]) als Voraussetzung für ein adäquates Active-Surveillance-Verfahren. Eine prospektive, randomisierte Langzeitstudie von Bill-Axelsson et al zeigte, dass die RPE als einziges kuratives Verfahren das Risiko einer Tumorprogression, die Entstehung von Fernmetastasen und die karzinomspezifische Mortalität gegenüber der Watchful-Waiting-Strategie bei Patienten mit einem lokal Begrenzten PC (besonders im Alter <65 Jahre) signifikant senkt [7-9]. Auch bei einem direkten Vergleich der kurativen Therapieoptionen weist eine aktuelle Studie auf onkologische Vorteile der RPE gegenüber der Radiotherapie insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risikoprofil hin [11]. So kommt es, dass die RPE trotz eines sich abzeichnenden Paradigmenwechsels in der Primärversorgung bei Patienten mit nicht-metastasiertem PC und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren weiterhin den Goldstandard der kurativen Therapie darstellt.

Die erste RPE wurde im Jahr 1896 in Wien von dem bekannten Vizeralchirurgen Theodor Billroth durchgeführt. 1945 etablierte der englische Mediziner Terence Millin eine neue Operationstechnik die, anders als der von Billroth gewählte perineale Zugangsweg, eine Operation über einen retropubischen Zugang ermöglichte. Der nächste bedeutende Schritt erfolgte Anfang der 80er Jahre, als Pet Walsh die von Millin eingeführte retropubische RPE durch eine nervenerhaltende Technik verfeinerte. In den 90er Jahren hielt die laparoskopische RPE Einzug in die Prostatachirurgie und trat, trotz anfänglicher Skepsis (die Operation dauerte zu Beginn annähernd 12 Stunden), ab der Jahrtausendwende durch die von Guilloneau eingeführte transperitoneale Montsouris-Technik seinen Siegeszug an. Dies ebnete den Weg für die neuste Entwicklung auf dem Gebiet der minimalinvasiven RPE in Form der roboter-assistierten Prostatektomie mittels des DaVinci®-Systems [71]. In der heutigen Prostatachirurgie finden sowohl die offenen (perineale und retropubische RPE) als auch die minimalinvasiven (laparoskopische und roboter-

assistierte RPE) Operationsverfahren Verwendung. Nach momentaner Studienlage zeigen die einzelnen Verfahren vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Tumorkontrolle, Komplikationen sowie der Potenz- bzw. Kontinenzraten [92, 124]. Potentielle Vorteile der minimalinvasiven RPE gegenüber der offene RPE bestehen in einem geringeren Blutverlust, reduzierte postoperative Schmerzsymptomatik, einem kürzere Krankenhausaufenthalt und einer kürzeren Katheterverweildauer. Andererseits weisen sowohl die laparoskopische als auch die roboter-assistierte RPE deutlich längere Lernkurven auf und selbst bei entsprechender Erfahrung liegt die Operationszeit bei der minimalinvasiven RPE meist deutlich über jener der offenen RPE [124, 125]. Eine neuere Studie von Hu et al aus dem Jahr 2009 lieferte zudem Hinweise, dass mittels minimalinvasiver RPE behandelte Patienten häufiger unter Inkontinenz und Impotenz leiden als Patienten nach offenen RPE [61]. Unabhängig vom Zugangsweg besteht das Ziel einer jeden RPE darin das Karzinomgewebe komplett zu entfernen (R0-Resektion) da der Nachweis von Karzinomzellen im Absetzungsrand (R1-Resektion) mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht [121]. Um eine möglichst vollständige Resektion zu erreichen wird bei der RPE den Patienten standardmäßig die Prostata inklusive Prostatakapsel, die Samenblasen und die Endstücke der Samenleiter entfernt und im Anschluss mittels einer vesikourethralen Anastomose die Kontinuität des infravesikalen Harnabflusses wiederhergestellt. Besteht der Verdacht auf Lymphknotenbefall erfolgt zusätzlich eine pelvine Lymphadenektomie. Hierzu wird das lymphatische Gewebe beidseits im Bereich der Fossa obturatoria, entlang der Vena iliaca externa und im Fall der erweiterten Lymphadenektomie auch entlang der Arteria und Vena iliaca interna reseziert. Da bis heute kein adäquates Verfahren zum präoperativen Lymphknotenstaging existiert muss die Indikation für eine Lymphadenektomie anhand bestimmter Risikofaktoren und der Patientenpräferenz gestellt werden. So kann laut der aktuellen DGU Leitlinie bei Patienten mit einem klinischen Tumorstadium cT1c, einem PSA-Wert <10ng/ml und einem GS ≤6 (aus Biopsie) auf die Lymphadenektomie verzichtet werden. In allen anderen Fällen muss zwischen dem kurativen bzw. diagnostischen Wert und den möglichen negativen Folgen der Lymphadenektomie (Thrombosen, Lymphödeme, Lymphozelen) abgewogen werden [138].

Neben der R0-Resektion stellt der Potenserhalt ein weiteres Qualitätsmerkmal bei der RPE dar. Dies kann durch den Einsatz einer nervenerhaltenden Operationstechnik mit dem Ziel einer ein- oder beidseitigen intraoperativen

Schonung der für den Erektionsvorgang erforderlichen Nervi cavernosi erreicht werden. Die Möglichkeit zum Erhalt dieser auch als Neurovaskuläres Bündel bezeichneten Strukturen wird jedoch maßgeblich durch das Ausmaß der Tumordinfiltration beeinflusst. Da die Nervi cavernosi in der Faszienschicht der Prostata verlaufen sind, sind aus tumorchirurgischer Sicht meist nur Patienten mit einem lokal begrenzten PC ohne Kapselinvasion für eine nervenerhaltende RPE geeignet [54, 113, 131]. Während die European Association of Urology (EAU) klare Kontraindikationen für den Nervenerhalt formuliert (Tumorstadium cT3 oder cT2c, GS >7 oder positive Biopsie mit GS >6 auf der betroffenen Seite) [58, 89], empfiehlt die Leitlinie der DGU, bei der Erwägung dieser Option dem Patienten, nach entsprechender Aufklärung bezüglich des erhöhten R1-Risikos, die Entscheidung für oder gegen ein potenzhaltendes Vorgehen selbst zu überlassen [138]. Bei präoperativ potenten Männern können im Fall der bilateralen Nervenschonung ca. 68% und im Fall der einseitigen Nervenschonung etwa 47% ihre Erektionsfähigkeit postoperativ wiedererlangen [86].

Trotz ausgereifter Technik ist jede RPE mit dem Risiko von Komplikationen und postoperativen Funktionseinschränkungen verbunden. Laut der EAU Guidelines von 2011 liegt die perioperative Sterblichkeit bei 0,0-2,1%, Fistelbildung wird bei 0,3 - 15,4% der Patienten beobachtet und in 2-9% der Fälle entstehen urethrale Strikturen. Hinsichtlich der Kontinenz weisen 4,0-50,0% der Patienten nach der RPE eine leichte- und 0,0-15,4% eine schwere Stressinkontinenz auf. Die Impotenzrate liegt zwischen 29% und 100% [58, 89]. Während es bei Komplikationen wie Fistelbildungen und Strikturen meist einer invasiven Revision bedarf, kann das funktionelle Outcome nach RPE häufig allein durch spezielles Training (Blasen- und Beckenbodentraining bei Inkontinenz) oder Medikamente (z.B. Phosphodiesterase-5 Hemmer zur Potenzförderung) positiv beeinflusst werden.

Nach einer erfolgreichen RPE (R0-Resektion) sollte der postoperative PSA-Spiegel kurze Zeit nach der Operation unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Ist dies nicht der Fall oder kommt es im Verlauf der Nachsorge zu einem biochemischen Progress (postoperativer PSA-Anstieg auf >0,2ng/ml), ist eine adjuvante bzw. Salvage-Radiotherapie ggf. in Kombination mit einer Androgenablation indiziert. Ab einem PSA-Wert ≥ 2 ng/ml setzen palliative Therapiemaßnahmen ein. Bei dem Nachweis positiver Schnittränder (R1-Resektion) in der histopathologischen Begutachtung des Ektomiepräparates sollte ebenfalls eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt werden. Sind Lymphknotenmetastasen (N1-Status) vorhanden wird die RPE durch eine

hormonelle Androgenablation ggf. in Kombination mit einer Radiotherapie ergänzt. Patienten mit Fernmetastasen (M1) erhalten grundsätzlich eine rein palliative Therapie die in erster Linie der Schmerzreduktion und damit der Erhöhung der Lebensqualität dient [138].

1.3 Prognose

Der Einfluss der RPE auf die Prognose wurde in mehreren Studien eingehend untersucht. So liegt die karzinomspezifische Überlebensrate 10 Jahre nach der Operation bei lokal begrenztem Tumorwachstum zwischen 94% und 98% [62, 63, 106] und bei lokal fortgeschrittenem PC zwischen 57% und 90% [51, 128, 133]. Um eine maximale Therapieeffektivität gewährleisten zu können, ist es notwendig spezifische Risikomerkmale der Prostatakarzinome zu identifizieren. Dies erlaubt es beispielsweise Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko rechtzeitig einer adjuvanten Therapie zuzuführen bzw. Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil die Nebenwirkungen einer ergänzenden Radiotherapie und/oder Androgenablation zu ersparen. Neben einer gezielten Behandlung, dient die Charakterisierung der Prostatakarzinome anhand prä- und posttherapeutisch erfasster Risikomerkmale jedoch auch einer genaueren Abschätzung der individuellen Prognose. Als primär klinisch relevante Prognosefaktoren haben sich der GS, die TNM-Kategorie, der R-Status sowie der PSA-Wert bei Diagnose erwiesen [13, 42, 56, 63, 77, 80, 83, 94, 100, 106].

Das klinische T-Stadium, der präoperativen PSA-Wert und der bioptisch erfasste GS stellen die wichtigsten prätherapeutisch erfassten Prädiktoren für das postoperative Outcome dar [18, 97, 99]. Sie sind entscheidende Bestandteile von Tabellen und Nomogrammen (z.B. Partin Tabellen und Kattan Nomogramme) die in der Therapieplanung Verwendung finden [67, 94] und bilden die Basis der meisten Risikostratifizierungs-Modelle wie etwa die von D'Amico et al und Stephenson et al [28, 118]. Im Fall des GS und des Tumorstadiums ist die prognostische Aussagekraft im prätherapeutischen Setting jedoch begrenzt und eine adäquate Einschätzung des Outcomes nur bei kombinierter Betrachtung mit anderen diagnostisch erfassten Parametern gewährleistet [24, 74]. Um den spezifischen Einfluss einzelner histopathologischer Karzinommerkmale (pathologischer GS, pathologische TNM-Kategorie, R-Status) auf die Prognose möglichst genau bewerten zu können ist daher eine feingewebliche Beurteilung des Ektomiepräparates notwendig [88].

In einem systematischen Review von Martin et al wiesen in der einbezogenen Literatur Patienten mit einem GS ≥ 7 ein erhöhtes Risiko für eine extraprostatische Tumorausdehnung, einen posttherapeutischen Progress und einen karzinombedingten Tod auf. Patienten mit einem GS ≤ 6 hingegen zeigten im Vergleich eine niedrigere karzinomspezifische Mortalität [85]. In einer aktuellen Studie von Eggener et al zum Langzeitoutcome nach RPE stieg die 15-Jahres karzinomspezifische Mortalitätsrate mit dem histopathologischen Differenzierungsgrad (prognostische Kategorien: GS ≤ 6 , 3+4, 4+3 und 8-10) wobei Patienten mit einem GS 8-10 die mit Abstand schlechteste Prognose aufzeigten [36]. Diese und vergleichbare Resultate aus ähnlichen Studien verdeutlichen den Stellenwert des GS als einen der stärksten unabhängigen Prädiktoren für das Outcome [56, 63, 100, 106]. Hinsichtlich der prognostischen Bedeutung des prädominanten GS bei einem diagnostizierten GS 7 (4+3 oder 3+4) konnten zahlreiche Studien zeigen, dass Patienten mit einem GS 4+3 sowohl eine höhere Progresswahrscheinlichkeit [21] als auch eine höhere karzinomspezifische Mortalitätsrate [115] aufweisen als Patienten mit einem GS 3+4.

In Hinblick auf das T-Stadium stellen aus histopathologischer Sicht die extraprostatische Tumorausdehnung (EPE) und die Samenblaseninvasion (SVI) prognostisch bedeutsame Tumorcharakteristika dar. Laut der EAU Leitlinie und der UICC entspricht die EPE einem Tumorstadium $\geq pT3a$ und eine SVI einem Tumorstadium pT3b [58, 89]. Patienten mit extraprostatischen Tumoranteilen weisen im Vergleich zu Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen (T-Stadium $\leq pT2c$) eine deutlich erhöhte Progresswahrscheinlichkeit auf, wobei das Risiko für einen Progress mit dem Grad der EPE (fokal oder extensiv) steigt [42, 84, 137]. Die SVI konnte in mehreren Studien als ein unabhängiges prognostisches Karzinommerkmal identifiziert werden, dessen Nachweis zum Zeitpunkt der RPE mit einem erhöhten Risiko für einen biochemischen Progress verbunden ist [31, 40, 41]. Das Ausmaß der SVI und ein bilateraler Befall der Samenblasen stellen hierbei jedoch keine unabhängigen prognostischen Faktoren dar [5]. Vergleicht man den Einfluss der beiden histopathologischen Karzinommerkmale (SVI und EPE) auf das Outcome so konnten mehrere Langzeitstudien zeigen, dass (unabhängig vom R-Status) sowohl die Wahrscheinlichkeit für einen Progress als auch die karzinomspezifische Mortalität bei einer zusätzlichen SVI (pT3b) höher ist als bei einer alleinigen EPE (pT3a) [56, 63, 100, 106]. Seit der Einführung der flächendeckenden PSA-Bestimmung wird die Diagnose organinvasiver

Prostatakarzinome (pT4) nur noch selten gestellt [65]. Bezüglich der prognostischen Bedeutung einer mikroskopischen Harnblasenhalsinvasion liegen Daten vor, die eine ähnliche Prognose wie bei der SVI vermuten lassen [4, 98].

Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen stellt einen der stärksten unabhängigen negativen Prädiktoren für die Prognose der Patienten dar [40, 114]. Dabei konnte gezeigt werden, dass sowohl die Progresswahrscheinlichkeit als auch die karzinomspezifische Mortalität mit der Anzahl positiver Lymphknoten zunimmt [22, 29, 130]. So weisen beispielsweise Patienten mit ≥ 3 positiven Lymphknoten ein schlechteres Outcome auf als Patienten mit ≤ 2 Lymphknotenmetastasen [16, 19]. Der prognostische Stellenwert weiterer Lymphknoten-spezifischer Risikomerkmale wie etwa Metastasengröße oder extranodale Tumorausdehnung bleibt jedoch aufgrund widersprüchlicher Datenlage weiterhin unklar [68].

Laut aktueller Studienlage geht das Vorhandensein von positiven Schnitträndern nach RPE (R1-Status) mit einer erhöhten Progresswahrscheinlichkeit und der häufigeren Ausbildung von Metastasen einher [3, 96, 121]. Die Lokalisation positiver Schnittränder konnte hierbei in einigen Studien als wichtiger Prädiktor für das Outcome identifiziert werden. Während beispielsweise ein positiver Schnittrand im Bereich der Apex keinen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt [10, 93, 127], geht der Nachweis eines positiven Absetzungsrandes am Harnblasenhals mit einer deutlich erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit einher [4, 10]. Neben der Lokalisation bestimmt jedoch auch das Ausmaß und die Anzahl der positiven Schnittränder die Prognose. So haben Patienten mit ausgeprägtem und/oder multifokalem Karzinombefall im Bereich der Randzonen gegenüber Patienten mit begrenztem und/oder unifokalem Karzinombefall ein erhöhtes Progress-Risiko [27, 43, 134, 135]. Bezüglich der potentiellen Ursachen für das Auftreten positiver Schnittränder, stellt neben anatomischen Limitationen (z.B. erschwerte bzw. undurchführbaren R1-Resektion bei ausgeprägter EPE und/oder bei Infiltration von Nachbarorganen) und erhöhten bzw. fortgeschrittenen prognostisch relevanten Parametern (PSA-Wert, GS, TNM-Stadium) ein Mangel an Erfahrung auf Seiten des Operateurs einen bedeutenden Risikofaktor dar [34]. Eine aktuelle Studie von Vesey et al aus Großbritannien zeigte beispielsweise, dass neben der TNM-Kategorie und dem GS auch das Operationsvolumen des Operateurs ein unabhängiger Prädiktor für das Vorkommen von positiven Schnitträndern ist [129].

Der präoperative Serum PSA-Spiegel stellt sowohl einen wichtigen Indikator für die Tumormasse [78, 95] als auch einen zentralen prognostischen Marker für die

Progresswahrscheinlichkeit [53, 56, 57, 62, 77, 102, 106] und die Krebspezifische Mortalität [77, 117, 122] der Patienten dar. Dabei konnte gezeigt werden, dass das Progress-Risiko mit steigendem PSA-Spiegel zunimmt und speziell PSA-Werte >20 ng/ml mit einem bedeutend schlechteren Outcome einhergehen [120]. Mit dem Einzug der PSA-Bestimmung in die Prädiagnostik werden Prostatakarzinome heutzutage jedoch meist in einem früheren Stadium mit entsprechend niedrigeren PSA-Werten detektiert [110]. In Studien wurde deshalb neben der Höhe des Serum PSA-Spiegels auch die prognostische Aussagekraft der prätherapeutischen PSA-Anstiegsgeschwindigkeit untersucht. Während manche Arbeitsgruppen einen ausgeprägten PSA-Anstieg im prätherapeutischen Setting [20] oder nach primärer Strahlentherapie [26] bzw. RPE [25] als einen Prädiktor für ein schlechtes Outcome identifizieren konnten, kamen andere Studien [45, 79, 117] zu keinem vergleichbaren Ergebnis. Unumstritten hingegen, ist der Stellenwert eines posttherapeutischen PSA-Anstiegs (biochemischer Progress) als Indikator für einen Tumorprogress [101]. So gilt laut der Europäischen Konsensus Papiere von 2010 [89] ein postoperativer PSA-Wert >0.2 ng/ml als suspekt und als Anzeichen für die Ausbildung eines lokalen oder systemischen Rezidivs. Zusätzlich lieferten einzelne Studien Hinweise, dass auch der Zeitpunkt des Auftretens eines biochemischen Progresses und die postoperative PSA-Verdopplungszeit das Outcome der Patienten beeinflusst [46, 47, 116].

Abgesehen von den genannten Karzinom-assoziierten klinischen und histologischen Prognosefaktoren, wurden auch Karzinom-unabhängige Patientenmerkmale, wie etwa das Alter der Patienten bei Diagnose, auf ihre prognostische Relevanz geprüft. In Hinblick auf das Diagnosealter kamen einige Studien zu dem Ergebnis, dass ältere Patienten (>70 Jahre) eine schlechtere Prognose bezüglich der Progresswahrscheinlichkeit aufwiesen als Patienten die zum Zeitpunkt der Diagnose vergleichsweise Jung waren (< 50 bzw. ≤ 60 Jahre) [49, 64, 70, 112]. Andere Arbeitsgruppen hingegen konnten keinen bedeutenden Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten bei Diagnose und dem Outcome feststellen [82, 106, 111, 137].

Die umfangreiche Erfassung prognostisch relevanter Patienten- und Karzinommerkmale erlaubt, neben der genaueren Einschätzung des individuellen Outcomes, die Gestaltung eines risikoadjustierten und damit effektiveren Therapiekonzepts. Aus der Patientenperspektive ist dabei die Aussage über die Prognose einer malignen Erkrankung oft bedeutungsvoller als die eigentliche

Diagnose und Therapie selbst [107]. Die Evaluation patienten- und karzinomspezifischer Risikomerkmale hinsichtlich Ihrer prognostischen Relevanz ist somit nicht nur aus therapeutischer Sicht von Bedeutung, sondern birgt auch das Potential, die Lebensqualität von PC-Patienten maßgeblich zu beeinflussen.

1.4 Fragestellung

Um den Einfluss bestimmter patientenspezifischer und karzinomspezifischer Merkmale auf das Langzeitoutcome von radikal prostatektomierten PC-Patienten zu untersuchen, wurde diese Arbeit konzipiert. Bisherige Vergleichsstudien in diesem Gebiet unterscheiden sich von der vorliegenden Studie dadurch, dass zum einen meist kürzere Beobachtungszeiträume vorliegen und zum anderen ein Großteil der untersuchten Kollektive aus dem US-amerikanischen Raum stammt. Entsprechende europäische Untersuchungen zu Langzeitergebnissen von PC-Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie sind derzeit rar und betrachten zumeist kleinere Patientenkollektive. Daraus entstand das Interesse an bestehende Ergebnisse anzuknüpfen und Erkenntnisse bisheriger Studien mit Hilfe von Langzeitergebnissen eines großen deutschlandweiten Kollektivs zu ergänzen.

In der vorliegenden Studie wurden das Alter der Patienten und der PSA-Wert bei Diagnose, das pathologische T-Stadium, das pathologische N-Stadium, der R-Status, organüberschreitender Karzinombefall, der postoperative Gleason-Score und die adjuvante Radiatio sowie die adjuvante Androgenablation bezüglich ihres prognostischen Stellenwertes evaluiert. Als Endpunkte wurden das progressfreie- das karzinomspezifische- und das Gesamtüberleben definiert. Die entsprechenden Überlebensraten wurden nach Kaplan-Meier berechnet und prognostisch relevante Patienten- bzw. Karzinommerkmale mittels einer uni- und multivariaten Regressionsanalyse identifiziert.

2 MATERIAL UND METHODEN

Das Patientenkollektiv rekrutierte sich aus Teilnehmern der Studie zum familiären Prostatakarzinom, die zwischen 1994 und 2011 in der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ registriert wurden. Die erforderlichen Patientendaten für die vorliegende Arbeit entstammen dieser Datenbank und wurden mittels prospektiver Datensammlung erfasst.

2.1 Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“

1994 wurde an der Universitätsklinik Ulm ein Projekt mit dem Ziel ins Leben gerufen, Prostatakarzinomfamilien für molekulargenetische Analysen zu identifizieren. Zu diesem Zweck wurden alle, wegen eines Prostatakarzinoms an der Uniklinik Ulm behandelten Patienten mit einer positiven Familienanamnese hinsichtlich eines Prostatakarzinoms, rekrutiert. Bis 1999 wurden annähernd 100 Familien rekrutiert und die Daten von Patienten und Angehörigen gesammelt. Um deutschlandweite Daten zu erhalten, werden seit 1999 in Kooperation mit weiteren urologischen Kliniken, Rehabilitationskliniken und Niedergelassenen Urologen Prostatakarzinompatienten unabhängig von der Familienanamnese und Therapie rekrutiert und in der seit 1999 bestehenden zentralen Access 4.0 Datenbank des Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ erfasst. Diese flächendeckende Datenbank wird seit 2006 im Klinikum rechts der Isar in München weiterhin unter der Leitung von Fr. PD Dr. Herkommer geführt, um aktuelle Daten erweitert und auf dem neusten Stand gehalten.

2.1.1 *Patientenrekrutierung und Datenerfassung*

Nach Einwilligung werden die Teilnehmer der Studie in einem Ersterhebungsbogen gebeten folgende Angaben zu machen:

- ⇒ Persönliche Daten einschließlich Geburtsdatum und Anschrift
- ⇒ Datum der Erstdiagnose
- ⇒ Rekrutierende Einrichtung bzw. rekrutierender Urologe
- ⇒ Therapie des Prostatakarzinoms
- ⇒ Familienanamnese bezüglich eines Prostatakarzinoms und anderer Karzinome
- ⇒ Anzahl, Geburts- und Sterbedaten der erstgradigen Angehörigen

Die durch diesen Ersterhebungsbogen erfassten Patienten werden als „Indexpatienten“ in der Datenbank geführt. Die klinischen Parameter (siehe 2.3) der Studienteilnehmer werden durch einen weiteren, vom behandelnden Urologen ausgefüllten Fragebogen erfasst. Falls nicht schon vorhanden, werden von radikal prostatektomierten Patienten die erforderlichen Histologiebefunde (siehe 2.3) bei der entsprechenden Stelle angefordert. Indexpatienten, die in der Familienanamnese mindestens einen, von einem Prostatakarzinom betroffenen Angehörigen aufweisen, erhalten einen zweiten detaillierteren Familienfragebogen, der es ermöglicht Informationen und klinische Daten zu der Prostatakarzinom-spezifischen Krankheitsgeschichte des/der Angehörigen zu sammeln. Zwecks ergänzender molekulargenetischer Analysen wird sowohl aus EDTA-Blutproben der Indexpatienten, als auch aus dem Blut der erstgradigen Familienangehörigen der Indexpatienten, DNS extrahiert.

Auf diese Weise konnten bis heute über 33.000 Prostatakarzinompatienten aus ca. 25.000 Familien deutschlandweit für das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ rekrutiert werden. Die hieraus entstammenden Patientendaten wurden in einer relationalen Access 4.0 Datenbank erfasst und dienen als Grundlage für die vorliegende Arbeit.

2.1.2 Follow-up

Um den Krankheitsverlauf der Studienteilnehmer verfolgen zu können und um die Patientenprofile in der Datenbank auf möglichst aktuellem Stand zu halten, erfolgt ein jährliches Follow-up. Hierzu werden die Patienten, in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Urologen, gebeten in einem klinischen Datenblatt folgende Angaben zu machen:

- ⇒ Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung
- ⇒ PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung
- ⇒ Auskunft bezüglich der aktuellen Behandlung (Radiatio/Hormon-/Chemotherapie)
- ⇒ Neu diagnostizierte Prostatakarzinome und andere Karzinome in der Familie

Bei verstorbenen Patienten werden Sterbedatum und die Sterbeursache in der Datenbank vermerkt. Bei unbekannter Todesursache erlauben die vor dem Todeszeitpunkt erfassten Daten, wie etwa das Alter, Begleiterkrankungen, der PSA-Wert und etwaige Therapien, in vielen Fällen die Beurteilung, ob der Patient wahrscheinlich an einem PC, bzw. sicher an einer anderen Ursache verstorben ist.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Einschlusskriterien

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die sich aufgrund eines Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatovesikulektomie in kurativer Absicht unterzogen haben. Um einen möglichst vergleichbaren und vollständigen Datensatz zu erhalten, wurden als weitere Einschlusskriterien, ein kompletter histologischer Befund, sowie das Vorhandensein von Ergebnissen zu mindestens einem Nachsorgebogen vorausgesetzt. Patienten mit neoadjuvanter Therapie wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien konnten insgesamt 9.272 Patienten in die Studie mit einbezogen werden.

2.2.2 Hauptklassifikationsmerkmale

Da alle Patienten direkt postoperativ einen PSA-Wert unterhalb der Nachweißgrenze aufwiesen, ermöglichen die im Zuge der Nachsorge gesammelten postoperativen PSA-Werte eine Aussage bezüglich eines biochemischen Progresses. In dieser Studie wurde ein biochemischer Progress als ein einmaliges Auftreten eines postoperativen PSA-Wertes von $> 0,2\text{ng/ml}$ definiert. Während des Follow-ups hielt jeder Patient im Kollektiv solange den Nachsorgestatus „Patient ohne Nachweis eines biochemischen Progresses“ inne, bis ein einmaliges Überschreiten des Serum-PSA Schwellenwertes von $0,2\text{ ng/ml}$ gemessen wurde. Die betroffenen Patienten erhielten daraufhin den Nachsorgestatus „Patient mit biochemischen Progress“. Hinsichtlich eines biochemischen Progresses erlaubt dies folgende Einteilung des Patientenkollektivs:

➤ **Nachsorgestatus**

- **NED** (No Evidence of Disease) = Patient ohne Nachweis eines biochemischen Progresses
- **Progress** = Patient mit biochemischen Progress

Auf Basis der Informationen die im Follow-up gesammelt wurden, war es zudem möglich, die verstorbenen Studienteilnehmer bezüglich der Sterbeursache wie folgt einzuteilen:

➤ **Todesursache**

- **DOD** (Dead of Disease) = Patient ist am Prostatakarzinom verstorben
- **DND** (Dead of not Disease) = Patient ist nicht am Prostatakarzinom verstorben

- **Unbekannt**

2.2.3 Subklassifikationsmerkmale

Die Subklassifikation des Patientenkollektivs erfolgte anhand der hier aufgeführten quantitativen und qualitativen Merkmale:

- **Alter bei Diagnose**
- **PSA-Wert bei Diagnose**
- **TNM-Stadium**
- **organüberschreitendes Tumorwachstum**
- **Gleason-Score**
- **Vollständigkeit der Tumorresektion**
- **adjuvante Therapie**

Zur genauen Beschreibung und Stratifizierung der aufgeführten klinischen Parameter und pathologischen Befunde siehe 2.3.

2.3 Klinische Parameter und pathologische Befunde

Die vorliegende Arbeit erforscht das Langzeitoutcome bei prostatektomierten Patienten in Bezug auf spezifische prä- und postoperativ erfasste Daten und Befunde. Im Folgenden werden diese potentiell prognostischen Merkmale näher erläutert.

2.3.1 Alter bei Diagnose

Gegenstand der Untersuchung war u.a. der Einfluss des Patientenalters zum Zeitpunkt der Diagnose auf die Langzeitergebnisse. Hierzu wurde das Alter der Patienten am Tag der histopathologischen Befundung des RPE-Präparates als Referenzzeitpunkt herangezogen. Das Patientenkollektiv wurde daraufhin folgendermaßen stratifiziert:

- **≤ 55 Jahre**
- **> 55 Jahre – ≤ 65 Jahre**
- **> 65 Jahre – ≤ 75 Jahre**
- **> 75 Jahre**

2.3.2 Prostataspezifisches Antigen

Das PSA ist ein Glykoprotein aus der Kalikrein-Familie mit einer Halbwertszeit von max. 2-3 Tagen. Seine biologische Funktion ist die Verflüssigung des Samens. Im

Serum liegt das PSA zum größten Teil in einer aktiven, an einen Proteaseinhibitor gebundenen Form (komplexiertes PSA) vor. Das restliche PSA gelangt in inaktiver, ungebundener Form (freies PSA) in den Blutstrom. Komplexiertes PSA und freies PSA ergeben zusammen den Gesamt-PSA der im Blutserum mittels laborchemischer Immunassays gemessen werden kann. In dieser Studie beziehen sich alle angegebenen PSA-Werte auf den gemessenen Gesamt-PSA.

PSA ist ein nützlicher, wenn auch kontrovers diskutierter Biomarker, der sowohl im Screening, als auch bei der Nachsorge und Therapiekontrolle Verwendung findet. Es wird sowohl vom gesundem Drüsenepithel als auch von neoplastisch verändertem Prostatagewebe synthetisiert. Bei gesunden Männern spiegelt der PSA-Wert die Menge des Drüsenepithels und somit das Volumen der Prostata wieder. Im Serum von gesunden Patienten gelten, in Abhängigkeit vom Alter, PSA-Konzentrationen von ≤ 3 ng/ml (Patienten zwischen 50-69J) bzw. ≤ 4 ng/ml (Patienten über 70J) als unbedenklich. Liegt der gemessene Serum PSA-Wert oberhalb dieser Konzentrationen bedarf es einer histologischen Abklärung, da ein malignes Geschehen nicht ausgeschlossen werden kann.

In der vorliegenden Studie wird das Patientenkollektiv anhand des PSA-Wertes bei Diagnose nach folgendem Schema eingeteilt:

- **PSA-Wert ≤ 4 ng/ml**
- **PSA-Wert > 4 ng/ml - ≤ 10 ng/ml**
- **PSA-Wert > 10 ng/ml - ≤ 20 ng/ml**
- **PSA-Wert ≥ 20 ng/ml**

2.3.3 TNM-Klassifikation

In dieser Studie erfolgte die Klassifikation der Prostatakarzinome anhand des Staging Systems der UICC von 2002. Dieses System berücksichtigt unter anderem die Größe und Infiltrationstiefe des Primärtumors (**T**=Tumor), den regionalen Lymphknotenbefall (**N**=Node) und das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (**M**=Metastasis). Je nach Ausprägung und Befallsmuster wird jede dieser Kategorien mit einer entsprechenden Nummer und/oder einem Buchstaben versehen (siehe Tabelle). Kategorien, deren Befunde sich auf die prätherapeutische, klinische Diagnostik und Bildgebung stützen, wird ein **c** (=clinical) vorangestellt (cT/cN/cM). Kategorien, deren Befunde sich auf die histopathologische Untersuchung nach radikaler Prostatektomie beziehen, wird ein **p** (=pathological) vorangestellt (pT/pN/pM). In der vorliegenden Arbeit wurden für das T- und N-

Stadium des Prostatakarzinoms ausschließlich Ergebnisse der postoperativen, histopathologischen Untersuchung herangezogen.

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen prostatakarzinomspezifischen TNM-Stadien zusammengefasst:

T – Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Hinweis auf Primärtumor
T1	klinisch inapparenter Tumor der weder durch Digital-rektale Untersuchung noch durch bildgebende Verfahren zu entdecken ist (Inzidentelles PC)
T1a	zufälliger histologischer Befund in ≤ 5% des resezierten Gewebes
T1b	zufälliger histologischer Befund in > 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen detektiert (z.B. aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes)
T2	organbegrenzter Tumor
T2a	Tumor befällt ≤ 50% eines Lappens
T2b	Tumor befällt > 50% eines Lappens
T2c	Tumor befällt beide Lappen
T3	Tumorausbreitung über die Prostatakapsel hinaus ¹
T3a	Extrakapsuläre Ausdehnung ohne Infiltration der Samenblase(n)
T3b	Infiltration der Samenblase(n)
T4	Tumor fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen wie den externen Sphinkter, den Levatormuskel, das Rektum und/oder die Beckenwand
N – regionaler Lymphknotenbefall	
Nx	Beurteilung der regionalen Lymphknoten nicht möglich
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	regionale Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen²	
Mx	das Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Metastasen in nicht regionären Lymphknoten
M1b	Knochenmetastasen
M1c	andere Lokalisation
¹	<i>Invasion der Prostatakapsel ohne Überschreitung dieser gilt als pT2-Stadium</i>
²	<i>bei multiplen Fernmetastasen wird die am stärksten betroffene Körperregion angegeben</i>

Die Vollständigkeit der Tumorresektion (**R**=Residualtumor) wird bei den Patienten wie folgt gekennzeichnet:

- R0 kein Residualtumor
- R1 mikroskopisch sichtbarer Residualtumor
- R2 makroskopisch sichtbarer Residualtumor

Um das prognostische Gewicht der in der Datenbank erfassten, o.g. histopathologischen Einflussgrößen auf das Langzeitoutcome beurteilen zu können, wurde das Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit folgendermaßen stratifiziert:

Primärtumorstadium:

- \leq pT2c
- pT3a
- pT3b
- pT4

regionaler Lymphknotenbefall:

- Nx
- pN0
- pN1

Resektionsstaus:

- R0
- R1

organüberschreitendes Wachstum:

- organbegrenzt (\leq pT2c, pN0, M0)
- nicht-organbegrenzt (\geq pT3a und/oder pN+ und/oder M+)

2.3.4 Gleason-Score

In dieser Studie wurde der Gleason-Score (GS) nach der WHO Einteilung von 2002 verwendet. Das Grading System beurteilt feingewebliche Karzinommerkmale wie z.B. das Wachstumsmuster der Prostatadrüsen und bewertet diese nach steigender Abwandlung vom normalen Gewebe von 1 (= gering) bis 5 (= stark). Der GS ist dabei die Summe des häufigsten und des zweithäufigsten Tumorwachstumsmusters (1-5) das im untersuchten Präparat vorliegt. Somit wird jeder GS mit einer Zahl zwischen 2 und 10 angegeben, wobei 2 die am wenigsten aggressive und 10 die aggressivste Tumorform darstellt. Präparate mit einem GS von 7 werden zusätzlich in 7a (3+4) und 7b (4+3) eingeteilt. Der Grund hierfür ist, dass bei Patienten mit einem GS von 7b der Punktwert 4 häufiger vorkommt als der Punktwert 3, was im Vergleich zu 7a (Punktwert 3 häufiger als 4) mit einem signifikant schlechteren Outcome einhergeht.

Bezüglich des GS wird das Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit folgendermaßen unterteilt:

- **GS 2-6**
- **GS 7a**
- **GS 7b**
- **GS 8-10**

2.3.5 adjuvante Therapie

Bei einem Teil des untersuchten Patientenkollektivs wurde nach der RPE das Behandlungskonzept durch eine adjuvante Therapie (perkutane Radiatio oder Androgenablation) ergänzt. Um den Einfluss der jeweiligen Behandlungsmaßnahme auf den postoperativen Verlauf beurteilen zu können, erfolgte eine Einteilung des entsprechenden Kollektivs bezüglich der durchgeführten adjuvanten Therapie (adjuvante Androgenablation: ja/nein, adjuvante Radiatio: ja/nein).

2.4 Endpunkte

2.4.1 Progress

Bei Patienten mit PC lässt sich anhand der gemessenen PSA-Werte sowohl die Ausdehnung des Karzinoms als auch dessen Ansprechen auf eine Therapie abschätzen. In der Nachsorge gelten laut der Europäischen Konsensus Papiere von 2010 postoperative PSA-Werte > 0.2 ng/ml als suspekt und gehen meist mit dem Progress der Erkrankung i.S. eines Lokalrezidivs oder Metastasen einher [89]. Ein postoperativer PSA-Anstieg über diesen Schwellenwert hinaus wird demzufolge als ein sog. *biochemischer* Progress gewertet. In der vorliegenden Arbeit ist ein biochemischer Progress definiert als das einmalige, postoperative Auftreten eines PSA-Wertes von $> 0,2$ ng/ml. Ab diesem Zeitpunkt werden die Patienten in der Datenbank mit dem Nachsorgestatus „Progress“ geführt (vgl. 2.2.2).

2.4.2 Überleben

Um den Einfluss potentiell Progress-bestimmender Faktoren beurteilen zu können wurden, unter Verwendung der in 2.3 aufgeführten Stratifizierung, Überlebensraten nach Kaplan-Meier berechnet. Mit Hilfe der in 2.2.2 beschriebenen Einteilung des Patientenkollektivs war es möglich, neben Ergebnissen zum Gesamtüberleben, auch Resultate in Bezug auf progressfreies- und karzinomspezifisches Überleben zu erhalten.

2.4.2.1 Progressfreies Überleben

Progressfreies Überleben ist definiert als der postoperative Zeitraum, während dem die Nachsorgeuntersuchungen eines Patienten keinen Anhalt für einen Progress der Erkrankung aufwiesen (NED).

2.4.2.2 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als die postoperative Überlebenszeit der Patienten, unabhängig von der zum Tode führenden Ursache.

2.4.2.3 Karzinomspezifisches Überleben

Das karzinomspezifische Überleben ist in dieser Studie definiert als die postoperative Überlebenszeit von Patienten bis zu dem Zeitpunkt an dem sie an den Folgen ihres PCs versterben (DOD). Todesursachen anderer Genese (DND/Unbekannt) werden nicht berücksichtigt.

2.5 Statistik

Die Überlebensraten bezüglich des karzinomspezifischen-, des progressfreien- sowie des Gesamtüberlebens wurden nach Kaplan-Meier berechnet. Die 10- und 15-Jahres Überlebensraten werden mit einem 95%igen Konfidenzintervall (KI) dargestellt.

Es wurden mittels einer Proportional Hazard Regression für jedes potentiell prognostische Patientenmerkmal Rohe Hazard Ratios (HR) mit einem 95%igen KI berechnet. Unter Anwendung einer multiplen Proportional Hazard Regression mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) wurden prognostisch relevante Patientenmerkmale identifiziert. Die errechneten Hazard Ratios (HR) werden mit einem 95%igen KI und dem zugehörigen p-Wert dargestellt.

Bei Stratifikationsmerkmalen mit einem zu hohen Prozentsatz an Missings (m) erfolgte eine rein deskriptive Statistik (in der vorliegenden Arbeit betrifft dies nur den R-Status mit etwa 47% Missings).

3 ERGEBNISSE

3.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt wurden Daten von 9.272 in der nationalen Datenbank „familiäres Prostatakarzinom“ erfasst, radikal prostatektomierten PC-Patienten ausgewertet die den Einschlusskriterien entsprochen haben (siehe 2.2.1.). Im Zuge der statistischen Analyse wurde das Patientenkollektiv anhand bestimmter Haupt- und Subklassifikationsmerkmale unterteilt. Die Todesursache und der Nachsorgestatus der Patienten stellen Hauptklassifikationsmerkmale dar (siehe 2.2.2). Die Subklassifikationsmerkmale entsprechen den untersuchten klinischen und histopathologischen Parametern (siehe 2.2.3 und 2.3). Tabelle 1 fasst die Verteilung des Kollektivs bezüglich dieser Stratifizierungsmerkmale zusammen:

Tabelle 1: Charakteristika des Patientenkollektivs (n=9.272), eingeteilt in Bezug auf die untersuchten Haupt- und Subklassifikationsmerkmale

Hauptklassifikationsmerkmal	n	%
Todesursache		
DOD	268	43,1
DND	319	51,4
Unbekannt	34	5,5
Nachsorgestatus		
Progress	2.952	31,8
NED	6320	68,2
Subklassifikationsmerkmal	n	%
Alter (Jahre)		
≤55	760	8,2
>55 - ≤65	3.970	42,8
>65 - ≤75	4.292	46,3
>75	250	2,7
PSA-Wert bei Diagnose (ng/ml)		
≤4	879	9,5
>4 - ≤10	4.943	53,6
>10 - ≤20	2.266	24,6
>20	1134	12,3
T-Stadium		
≤pT2c	6.105	65,8
pT3a	1.790	19,3
pT3b	1.139	12,3
pT4	238	2,6
N-Stadium		
Nx	1.047	11,3
pN0	7.521	81,1
pN1	704	7,6

R-Status [m:4340]		
R0	3.724	75,5
R1	1.208	24,5
Organbegrenzt		
ja	5.997	64,7
nein	3.275	35,3
Gleason-Score [m:2230]		
2-6	3.506	49,8
7a	1.776	25,2
7b	824	11,7
8-10	936	13,3
adjuvante Androgenablation		
ja	2.221	24,0
nein	7.051	76,0
adjuvante Radiatio		
ja	1.984	21,4
nein	7.288	78,6
Zeit bis Progress (Jahre)		
≤3	1.362	46,2
>3	1.588	53,8
DOD; Dead of Disease, DND; Dead of not Disease, NED; No Evidence of Disease, PSA; Prostata Spezifisches Antigen, m; Missings		

Der Median für das Follow-up der Patienten lag bei 6,4 Jahren (Range: [0,3;26,2]).

Im Durchschnitt erfolgte das Follow-up über einen Zeitraum von 6,7 Jahren.

Mit einer Range von 36,2 bis 85,1 Jahren lag der Altersmedian im untersuchten Kollektiv bei 64,9 Jahren. Im Schnitt waren die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose 64,3 Jahre alt. Der Median des PSA-Wertes bei Diagnose lag bei 8,0 ng/ml (Range: [0,16;277,2]). Der durchschnittliche PSA-Wert zum Diagnosezeitpunkt betrug 12,2 ng/ml.

Insgesamt wurden 64,7% der Prostatakarzinome als organbegrenzt eingestuft. Während etwa zwei Drittel der Patienten (65,8%) ein pathologisches Tumorstadium \leq pT2c aufwiesen, wurde das höchste Tumorstadium pT4 mit 2,6% nur sehr selten diagnostiziert. Ein pT3-Stadium lag in 31,6% der Fälle vor, wobei eine alleinige Kapselinvasion (pT3a) in 19,3% und eine zusätzliche Invasion der Samenblase(n) (pT3b) in 12,3% der Präparate nachgewiesen wurde. Lymphknotenmetastasen konnten bei 7,6% der Patienten diagnostiziert werden. Bei ca. einem Viertel der Patienten mit bekanntem R-Status (n=4932) lag postoperativ ein Residualtumor vor. Beinahe 50% des Kollektivs wiesen im Ektomiepräparat einen GS zwischen 2 und 6 auf, gefolgt von einem GS 7a mit etwa 25%. Ein GS \geq 8 wurde hingegen nur in 13,3% der Fälle dokumentiert.

Bei fast einem Drittel der Studienteilnehmer kam es im Laufe des Follow-ups zu einem biochemischen Progress wobei bei etwas weniger als der Hälfte der Patienten das PSA-Rezidiv nach ≤ 3 Jahren festgestellt wurde. 24% der Studienteilnehmer erhielten eine Androgenablation und 21,4% eine Radiatio als adjuvante Therapie. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung konnte bei 43% der Verstorbenen das PC als eindeutige Todesursache identifiziert werden (DOD).

3.2 Progressfreies Überleben

Die kumulative 10-Jahres Überlebensrate für das progressfreie Überleben lag im vorliegenden Kollektiv bei 58,4% (95%KI: 57,0;59,7). 15 Jahre nach RPE betrug die progressfreie Überlebensrate 45,1% (95%KI: 42,5;47,7).

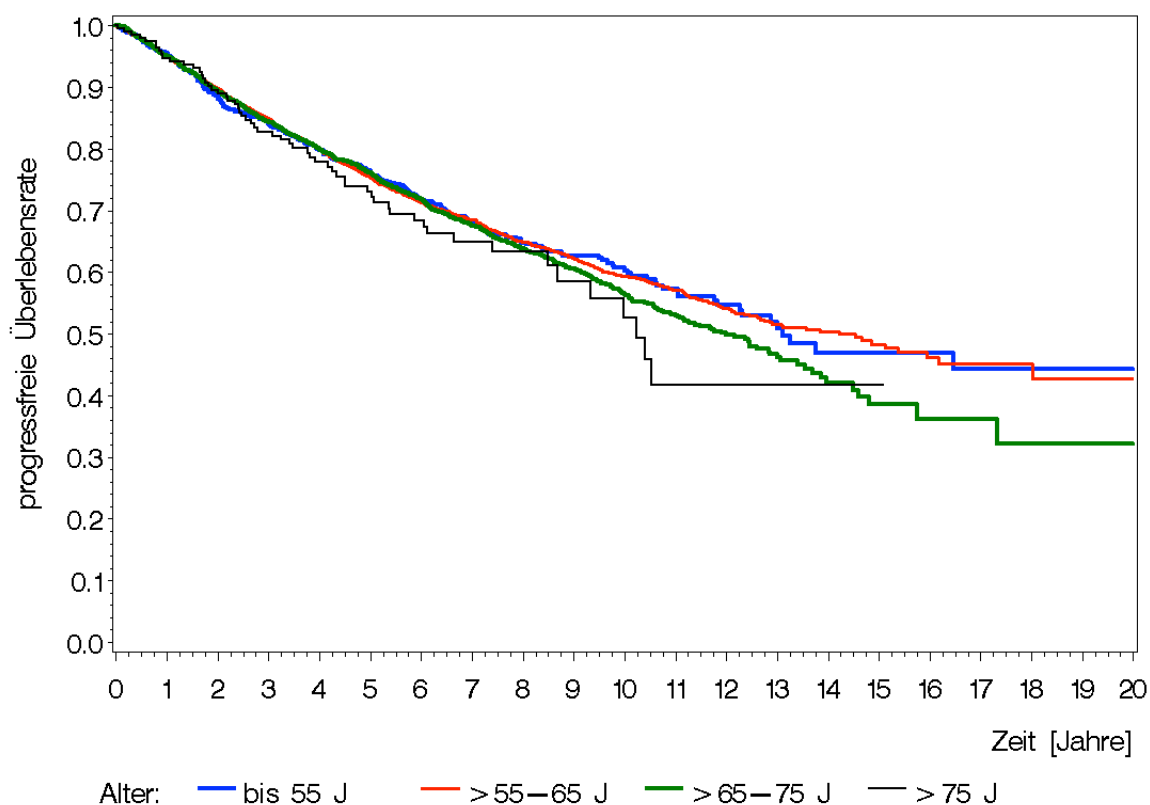


Abbildung 2: Progressfreies Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose (p-Wert: 0,010).

Tabelle 2: 10- und 15-Jahresraten für das progressfreie Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose.

Alter (Jahre)	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
≤55	0,61 [0,56;0,65]	0,47 [0,40;0,54]
>55 - ≤65	0,59 [0,58;0,61]	0,48 [0,45;0,52]
>65 - ≤75	0,57 [0,54;0,59]	0,39 [0,33;0,44]
>75	0,53 [0,40;0,64]	/

In Hinblick auf das Alter der Patienten bei Diagnose zeigen sich statistisch gesehen signifikante Unterschiede bezüglich der Progresswahrscheinlichkeit (p-Wert: 0,010) (Abbildung 2). Obwohl Tabelle 2 hinsichtlich der 10-Jahres-Raten für das progressfreie Überleben eine erhöhte Progresswahrscheinlichkeit mit steigendem

Diagnosealter aufzeigt, lässt sich im Gesamtverlauf keine eindeutige Altersverteilung der Kurven erkennen. Während Patienten mit einem Diagnosealter >75 Jahren ab etwa dem 4. Postoperativen Jahr tendenziell die niedrigsten progressfreien Überlebensraten aufweisen, unterscheiden sich die Progressraten von Patienten mit einem Diagnosealter ≤65 Jahren über dem gesamten Beobachtungszeitraum kaum. Bei isolierter Betrachtung der Kurven der beiden Patientengruppen, die den Großteil des Kollektivs ausmachen (Diagnosealter >55 - ≤65 Jahre und >65 - ≤75 Jahre), zeichnet sich etwa 8 Jahre postoperativ eine gewisse Divergenz der progressfreien Überlebensraten ab. Ab diesem Zeitpunkt weisen Patienten mit einem Diagnosealter >65 - ≤75 Jahre im Vergleich zu Patienten mit einem Diagnosealter >55 - ≤65 Jahre tendenziell niedrigere progressfreie Überlebensraten auf.

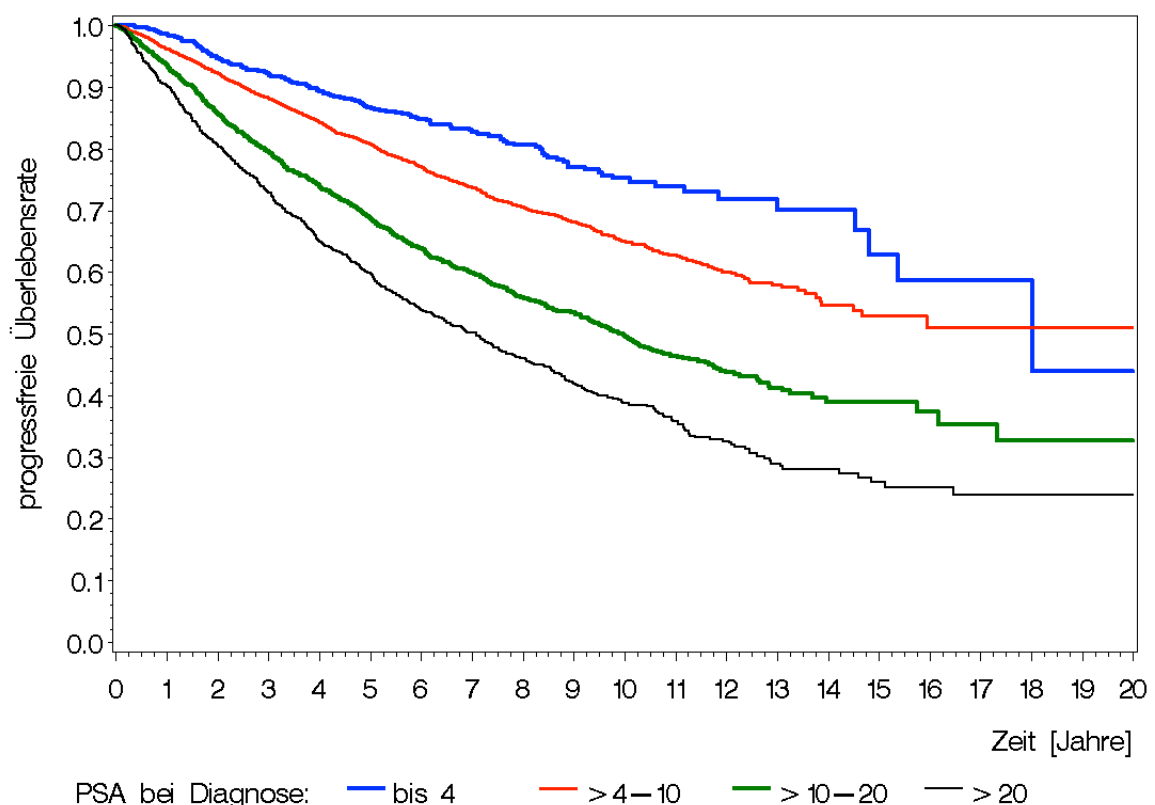


Abbildung 3: Progressfreies Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom PSA-Wert bei Diagnose (p-Wert: <0,001).

Tabelle 3: 10- und 15-Jahresraten für das progressfreie Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert bei Diagnose.

PSA-Wert (ng/ml)	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
≤4	0,75 [0,71;0,79]	0,63 [0,51;0,73]
>4 - ≤10	0,65 [0,63;0,67]	0,53 [0,48;0,57]
>10 - ≤20	0,50 [0,47;0,52]	0,39 [0,35;0,43]
>20	0,39 [0,35;0,42]	0,26 [0,22;0,30]

Bei dem untersuchten Kollektiv hat der PSA-Wert bei Diagnose einen statistisch signifikanten Einfluss auf das progressfreie Überleben der Patienten nach RPE (p-Wert: <0,001) (Abbildung 3). Bereits kurze Zeit nach der Operation nimmt die Progresswahrscheinlichkeit mit steigendem PSA-Wert deutlich zu. Die so entstehende und für den gesamten Beobachtungszeitraum anhaltende klare Verteilung der progressfreien Überlebensraten spiegelt sich auch in Tabelle 3 wieder. Hier zeigt sich, dass sowohl 10 als auch 15 Jahre nach RPE die Progresswahrscheinlichkeit mit steigendem PSA-Wert zunimmt. So liegt beispielsweise die Differenz bezüglich der progressfreien Überlebensraten zwischen Patienten mit einem präoperativen PSA-Werte ≤4 ng/ml und Patienten mit einem PSA-Wert > 20 ng/ml nach 10 Jahren bei 36% und nach 15 Jahren bei 37% (Tabelle 3).

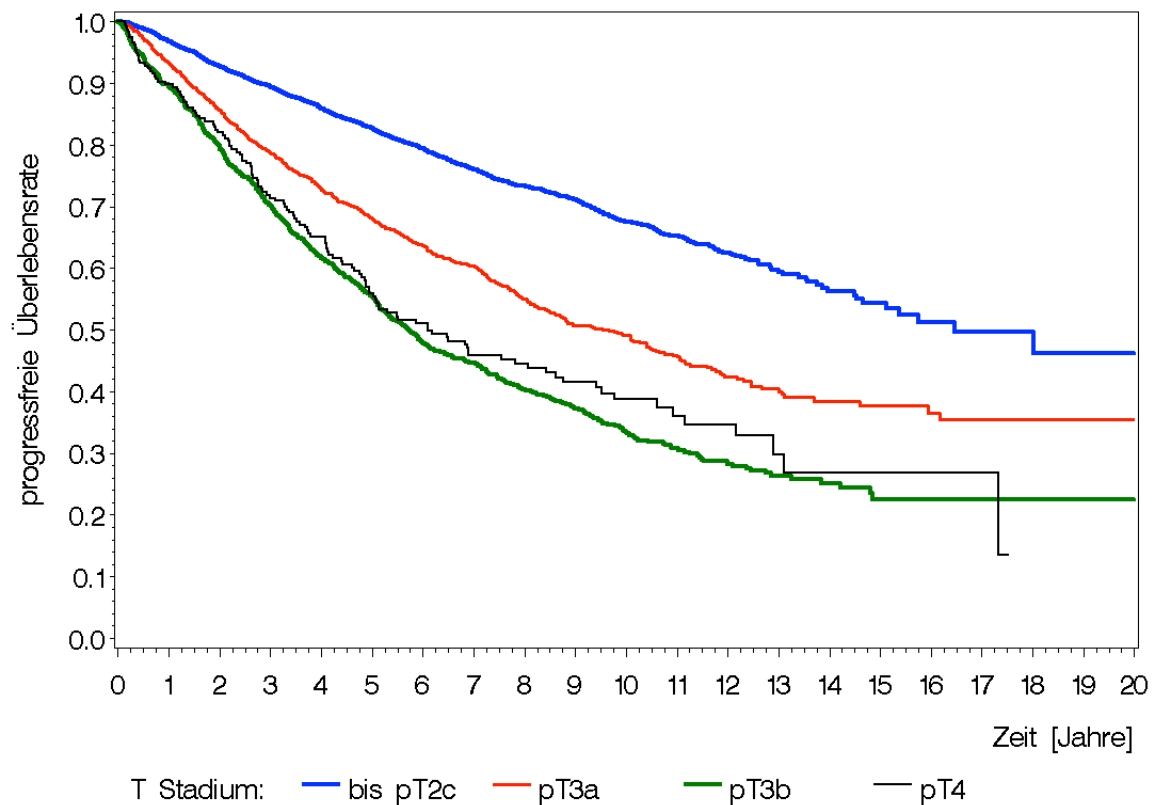


Abbildung 4: Progressfreies Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Tumorstadium (T-Stadium) (p-Wert: <0,001).

Tabelle 4: 10- und 15-Jahresraten für das progressfreie Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium (T-Stadium).

T-Stadium	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
≤pT2c	0,68 [0,66;0,69]	0,54 [0,50;0,58]
pT3a	0,49 [0,46;0,52]	0,38 [0,34;0,42]
pT3b	0,34 [0,30;0,37]	0,23 [0,18;0,27]
pT4	0,39 [0,32;0,46]	0,27 [0,17;0,37]

Das progressfreie Überleben der Patienten nach RPE wird signifikant durch das vorliegende Tumorstadium beeinflusst (p-Wert: <0,001) (Abbildung 4). Bei isolierter Betrachtung der progressfreien Überlebensraten von Stadien ≤pT2c, pT3a und pT3b lässt sich bereits kurz nach der RPE eine Divergenz der Kurven erkennen, wobei die Progresswahrscheinlichkeit mit dem Tumorstadium steigt. Jenseits eines Stadiums pT3b ist dieser Trend jedoch nicht mehr zu verfolgen. So weisen Patienten mit einem pT4 Stadium eine ähnliche, im direkten Vergleich sogar eine etwas geringere Progresswahrscheinlichkeit auf als Patienten mit einem Tumorstadium pT3b (Tabelle 4).

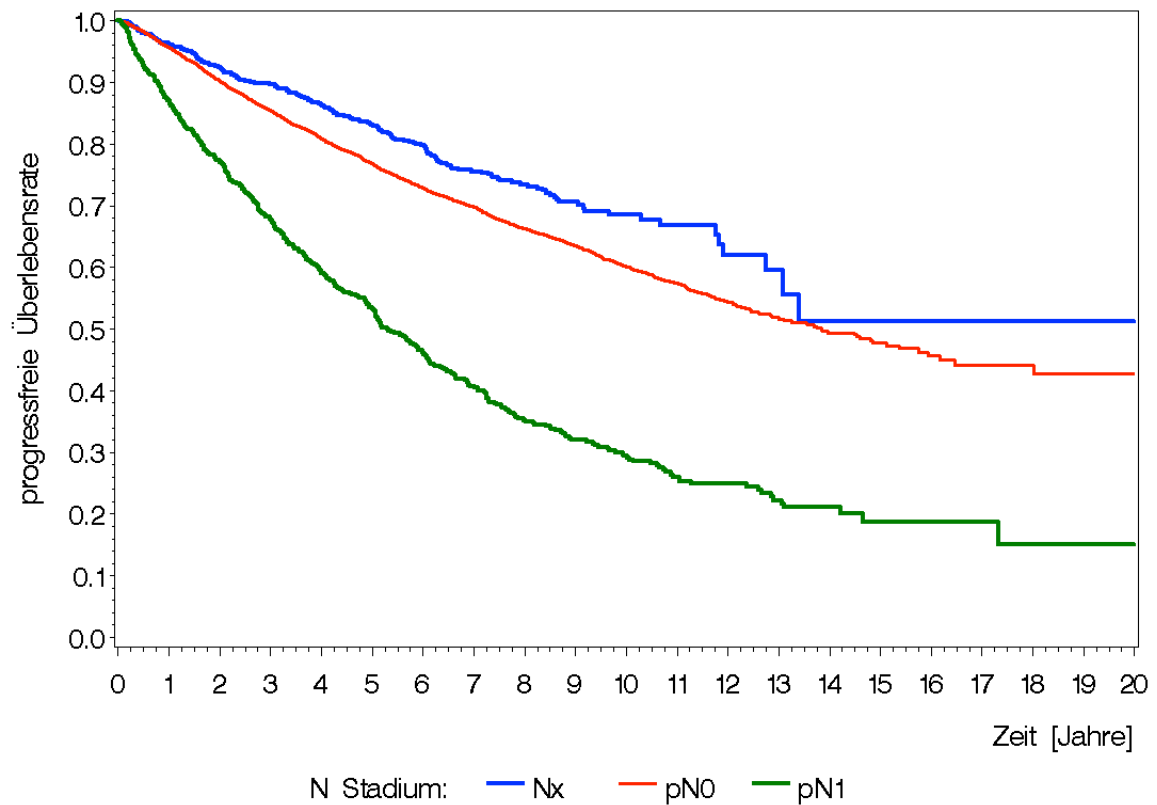


Abbildung 5: Progressfreies Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Lymphknoten-Status (N-Status) (p-Wert: <0,001).

Tabelle 5: 10- und 15-Jahresraten für das progressfreie Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknoten-Status (N-Status).

N-Stadium	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
Nx	0,69 [0,64;0,72]	0,51 [0,38;0,63]
pN0	0,60 [0,59;0,62]	0,48 [0,45;0,51]
pN1	0,29 [0,25;0,33]	0,19 [0,14;0,24]

Bereits unmittelbar nach der RPE zeichnet sich bei PC-Patienten mit Lymphknotenmetastasen (pN1) eine deutliche Zunahme der Progresswahrscheinlichkeit ab (Abbildung 5). So liegt die 10-Jahres-Rate für das progressfreie Überleben bei negativem (pN0) oder unbekanntem Lymphknoten-Status (Nx) mit 60% bzw. 69% mehr als doppelt so hoch als bei Patienten mit pN1 (29%) (Tabelle 5). Vergleicht man die Kurven der Patienten mit Lymphknotenstatus Nx und pN0, so zeigt sich eine tendenziell niedrigere Progresswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Nx.

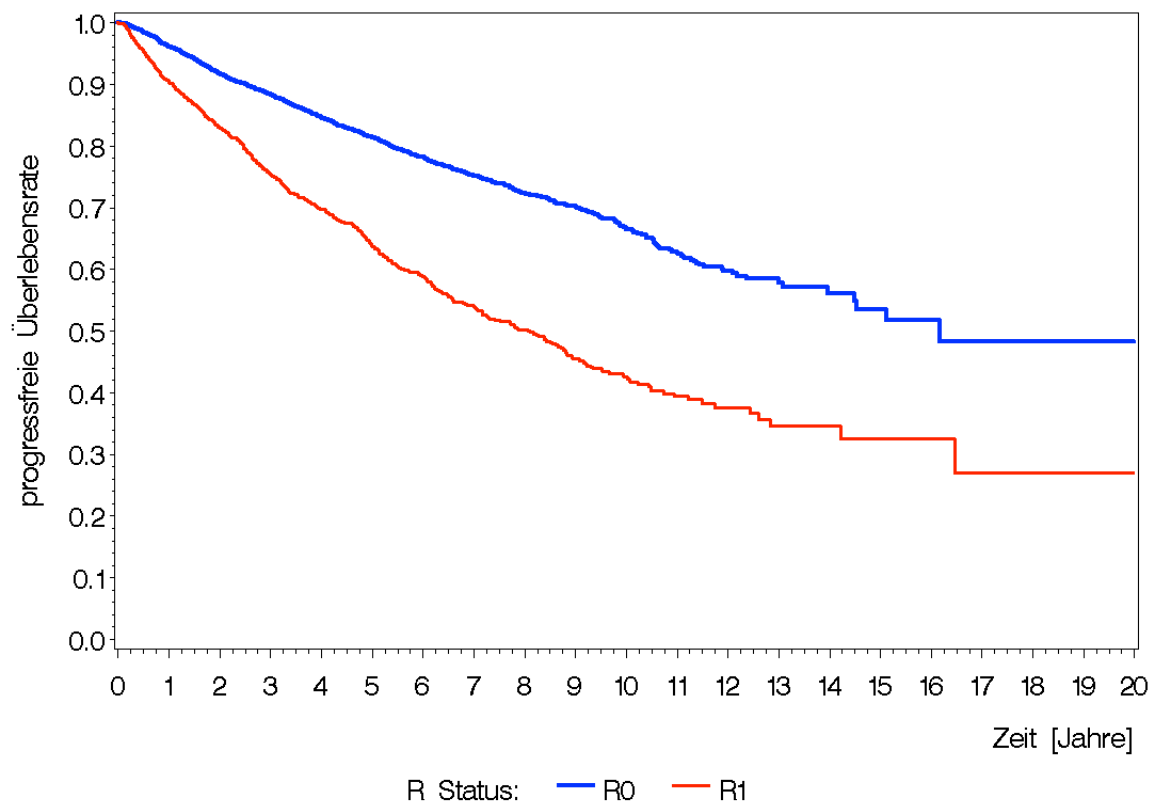


Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Residualtumor-Status (R-Status) (p-Wert: <0,001).

Tabelle 6: 10- und 15-Jahresraten für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Residualtumor-Status (R-Status).

R-Status	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
R0	0,67 [0,65;0,69]	0,54 [0,48;0,59]
R1	0,43 [0,39;0,46]	0,33 [0,26;0,39]

Das Vorhandensein eines Residual-Tumors (R1) erhöht das Risiko für einen Progress signifikant (p-Wert: <0,001) (Abbildung 6). Schon kurz nach der Operation kommt es zu einer Divergenz der progressionsfreien Überlebensraten, wobei Patienten mit R1-Status im nachfolgenden Zeitraum eine bedeutend höhere Progresswahrscheinlichkeit aufweisen als Patienten ohne Residualtumor (R0). Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, liegt die 10-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben bei einem R1-Status mit 43% deutlich unterhalb der entsprechenden 10-Jahres-Rate von Patienten mit R0-Status (67%).

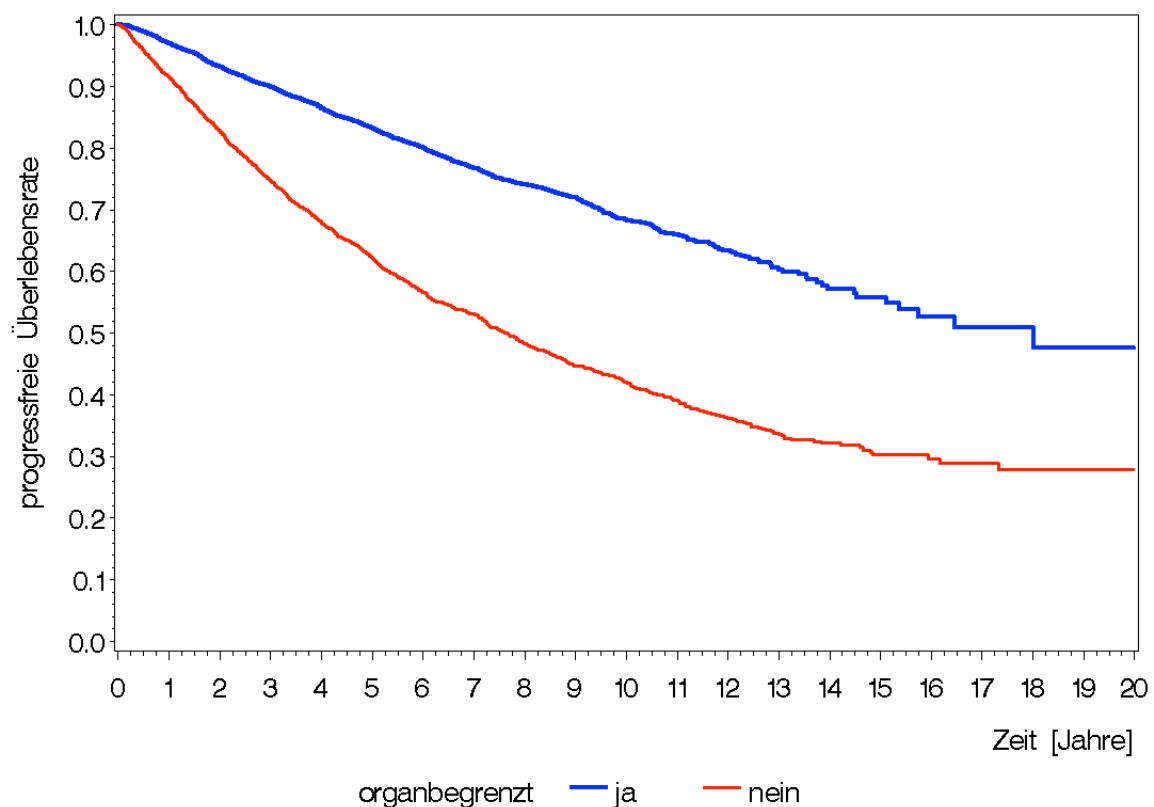


Abbildung 7: Progressfreies Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von organbegrenztem (\leq pT2c, pN0, M0) und nicht-organbegrenztem (\geq pT3a und/oder pN+ und/oder M+) Tumorwachstum (p-Wert: $<0,001$).

Tabelle 7: 10- und 15-Jahresraten für das progressfreie Überleben in Abhängigkeit von organbegrenztem (\leq pT2c, pN0, M0) und nicht-organbegrenztem (\geq pT3a und/oder pN+ und/oder M+) Tumorwachstum.

organbegrenztes PC	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
ja	0,68 [0,67;0,70]	0,56 [0,52;0,60]
nein	0,42 [0,40;0,44]	0,30 [0,27;0,33]

Bei dem untersuchten Kollektiv ist die Wahrscheinlichkeit für einen Progress bei organüberschreitenden Prostatakarzinomen höher als bei organbegrenzten Prostatakarzinomen (p-Wert: $<0,001$). So weisen bereits unmittelbar nach der Operation Patienten mit organüberschreitenden Prostatakarzinomen deutlich niedrigere progressfreie Überlebensraten auf (Abbildung 7). Dieser, über den gesamten Beobachtungszeitraum fortbestehende Trend, spiegelt sich auch in den in Tabelle 7 aufgeführten 10- und 15-Jahres Überlebensraten wieder. Die Differenz der progressfreien Überlebensraten zwischen organbegrenzten und organüberschreitenden Prostatakarzinomen beträgt hier sowohl 10 Jahre als auch 15 Jahre nach RPE jeweils 26% (Tabelle 7).

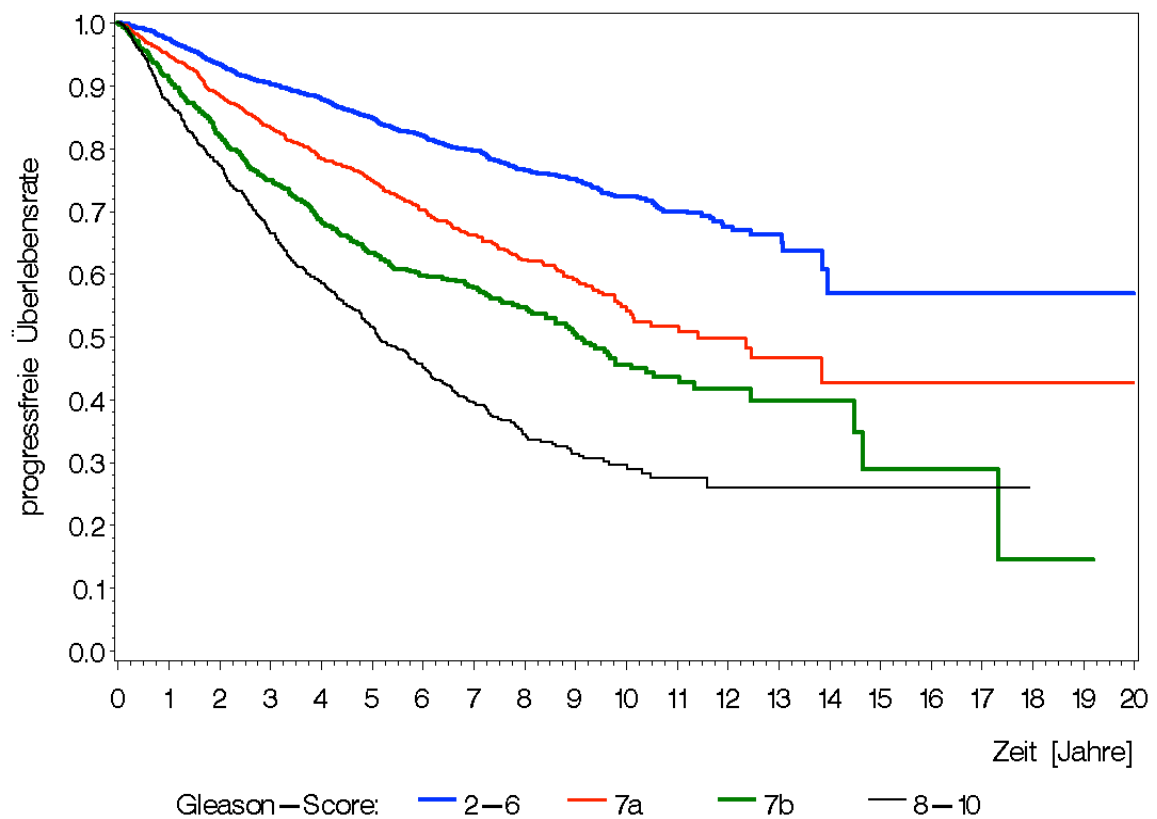


Abbildung 8: Progresssfreies Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Gleason-Score (p-Wert: <0,001).

Tabelle 8: 10-Jahresraten für das progressfreie Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score.

Gleason-Score	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]
2-6	0,72 [0,70;0,75]
7a	0,55 [0,51;0,59]
7b	0,46 [0,41;0,50]
8-10	0,30 [0,25;0,34]

Der Differenzierungsgrad (GS) hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf das progressfreie Überleben der Patienten (p-Wert: <0,001). So nimmt die Progresswahrscheinlichkeit bereits kurz nach der RPE mit steigendem GS deutlich zu (Abbildung 8). Die für den gesamten Beobachtungszeitraum anhaltende, klare Aufteilung der progressfreien Überlebensraten spiegelt sich auch in Tabelle 8 wieder. Hier zeigt sich, dass auch 10 Jahre nach der RPE die Wahrscheinlichkeit für einen Progress mit steigendem GS zunimmt. Bei genauerer Betrachtung des Kurvenverlaufs (Abbildung 8) lässt sich etwa 5-6 Jahre nach der Operation eine gewisse Annäherung der progressfreien Überlebensraten von Patienten mit einem GS 7b und 7a erkennen, wobei die Progresswahrscheinlichkeit bei einem GS 7b im folgenden Zeitraum weiterhin höher ist als bei einem GS 7a.

Tabelle 9: Rohe Hazard Ratios für das progressfreie Überleben.

Subklassifikationsmerkmal	HR	95% KI	p-Wert
Alter (Jahre) stetig	1,01	[1,00;1,01]	0,010
PSA-Wert bei Diagnose (ng/ml)			
>4 - ≤10 vs. ≤4	1,54	[1,30;1,82]	
>10 - ≤20 vs. ≤4	2,59	[2,18;3,07]	<0,001
>20 vs. ≤4	3,55	[2,98;4,24]	
T-Stadium			
pT3a vs. ≤pT2c	1,90	[1,90;1,74]	
pT3b vs. ≤pT2c	2,90	[2,65;3,18]	<0,001
pT4 vs. ≤pT2c	2,63	[2,20;3,15]	
N-Stadium			
pN1 vs. pN0	2,44	[2,21;2,71]	<0,001
Organbegrenzt			
nein vs. ja	2,41	[2,24;2,59]	<0,001
Gleason-Score			
7a vs. 2-6	1,78	[1,59;2,00]	
7b vs. 2-6	2,53	[2,22;2,88]	<0,001
8-10 vs. 2-6	3,90	[3,47;4,40]	
adjuvante Androgenablation			
ja vs. nein	4,38	[4,07;4,70]	<0,001
adjuvante Radiatio			
ja vs. nein	5,30	[4,93;5,71]	<0,001

HR; Hazard Ratio, KI; Konfidenz Intervall, PSA; Prostata Spezifisches Antigen

Alle potentiellen prognostisch relevanten Faktoren (Alter bei Diagnose (p-Wert 0,01) PSA-Wert bei Diagnose, T-Stadium, N-Stadium, R-Status, Organüberschreitendes PC, GS, adjuvante Therapie (p-Wert jeweils <0,001)) zeigen einen Einfluss auf das progressfreie Überleben (Tabelle 9). Das Risiko für einen Progress steigt mit dem Alter der Patienten bei Diagnose (HR 1,01). Mit steigendem präoperativen PSA-Wert nimmt das rohe Risiko für einen Progress kontinuierlich zu und beträgt, verglichen mit Patienten mit einem PSA-Wert ≤4 ng/ml, bei einem PSA-Wert >4 - ≤10 ng/ml ca. 1,5, bei einem PSA-Wert >10 - ≤20 ng/ml etwa 2,6 und ab einem PSA-Wert >20 ng/ml 3,55. Auch bezüglich des GS lässt sich mit steigendem Differenzierungsgrad eine Zunahme der HRs erkennen. Während das HR bei einem GS 7a im Vergleich zu einem GS 2-6 noch bei ca. 1,8 liegt, steigt das Risiko für einen Progress bei einem GS 7b verglichen mit einem GS 2-6 zunächst auf ca. das 2,5-fache und bei einem GS 8-10 vs. GS 2-6 dann auf das 3,9-fache. Hinsichtlich des T-Stadiums weisen im Vergleich mit einem Tumorstadium ≤pT2c Patienten mit einem pT3b Tumor ein höheres Progress-Risiko auf (HR 2,9), als Patienten mit einem Tumorstadium pT3a (HR 1,9) oder pT4 (HR 2,63). Mit einem HR von 2,44 zeigen Patienten mit alleinigen Lymphknotenmetastasen (pN1) eine ähnliche

Progresswahrscheinlichkeit wie Patienten mit organüberschreitenden Prostatakarzinomen (HR 2,41). Betrachtet man die HRs für die adjuvanten Therapieoptionen (Androgenablation oder Radiatio) so zeigt sich, dass das Progress-Risiko gegenüber Patienten ohne adjuvante Behandlung bei Patienten mit Androgenablation etwa 4,4-fach und bei Patienten mit Radiotherapie ca. 5,3-fach erhöht ist.

Tabelle 10: Ergebnis der multiplen Proportional Hazard Regression mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) für das progressfreie Überleben.

Subklassifikationsmerkmal	HR	95% KI	p-Wert
Alter (Jahre) stetig	1,02	[1,01;1,02]	<0,001
PSA-Wert bei Diagnose (ng/ml)			
>4 - ≤10 vs. ≤4	1,41	[1,12;1,75]	<0,001
>10 - ≤20 vs. ≤4	1,78	[1,42;2,24]	
>20 vs. ≤4	1,84	[1,45;2,34]	
T-Stadium			
pT3a vs. ≤pT2c	1,06	[0,94;1,19]	0,016
pT3b vs. ≤pT2c	0,89	[0,77;1,02]	
pT4 vs. ≤pT2c	0,77	[0,61;0,97]	
N-Stadium			
pN1 vs. pN0	1,21	[1,05;1,39]	0,009
Gleason			
7a vs. 2-6	1,34	[1,18;1,51]	<0,001
7b vs. 2-6	1,33	[1,15;1,53]	
8-10 vs. 2-6	1,35	[1,17;1,55]	
adjuvante Androgenablation			
ja vs. nein	2,80	[2,49;3,14]	<0,001
adjuvante Radiatio			
ja vs. nein	3,80	[3,43;4,22]	<0,001

HR; Hazard Ratio, KI; Konfidenz Intervall

Die multiple Proportional Hazard Regression mit Backward Elimination zeigt, dass das Alter bei Diagnose (p-Wert <0,001), der PSA-Wert bei Diagnose (p-Wert <0,001), das T-Stadium (p-Wert 0,016), das N-Stadium (p-Wert 0,009), der GS (p-Wert <0,001), sowie die adjuvante Androgenablation (p-Wert <0,001) und die adjuvante Radiatio (p-Wert <0,001) einen prognostisch relevanten Einfluss auf das progressfreie Überleben ausüben (Tabelle 10). So nimmt das Risiko für einen Progress mit steigendem Diagnosealter pro Jahr um das 1,02-fache zu. Mit einem steigenden PSA-Wert bei Diagnose nimmt auch die Progresswahrscheinlichkeit zu. Betrachtet man die HRs für das T-Stadium so zeigt sich, dass Patienten mit einem pT3a Tumor das höchste Progress-Risiko aufweisen (HR 1,06). Patienten mit

Lymphknotenmetastasen zeigen ein 1,21-fach erhöhtes Risiko für einen Progress. Unabhängig vom Differenzierungsgrad steigt die Progresswahrscheinlichkeit ab einem GS $\geq 7a$ verglichen mit einem GS 2-6 auf etwa das 1,3-fache an. Bezüglich der adjuvanten Therapie ist die Wahrscheinlichkeit für einen Progress bei Studienteilnehmern mit Androgenablation 2,8-mal höher und mit Radiatio 3,8-mal höher als bei Studienteilnehmern die nicht adjuvant behandelt wurden.

3.3 Gesamtüberleben

10 Jahre nach RPE lag die kumulative Gesamtüberlebensrate bei dem untersuchten Kollektiv bei 87,8% (95%KI: 86,6;89,0) und im 15. Jahr nach RPE bei ca. 69,1% (95%KI: 65,0;72,7)

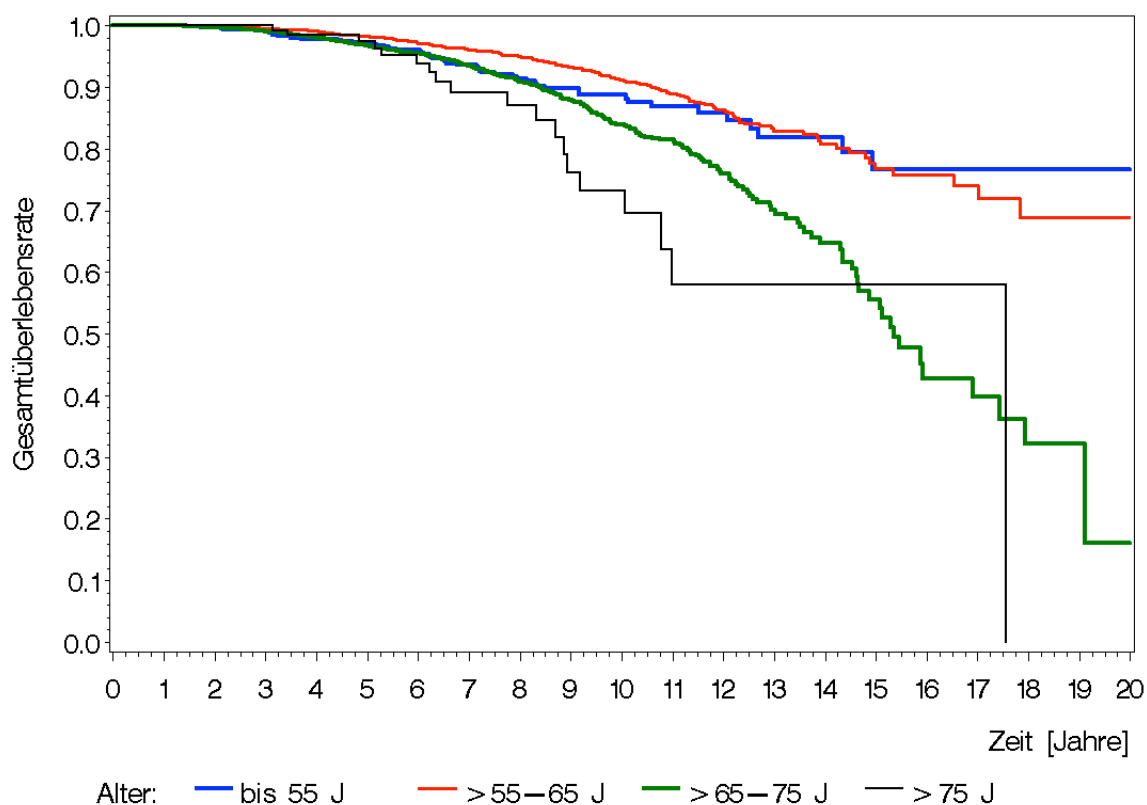


Abbildung 9: Gesamtüberleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose (p-Wert: <0,001).

Tabelle 11: 10- und 15-Jahresraten für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose.

Alter (Jahre)	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
≤55	0,89 [0,85;0,92]	0,77 [0,66;0,84]
>55 - ≤65	0,91 [0,90;0,93]	0,77 [0,72;0,81]
>65 - ≤75	0,84 [0,82;0,86]	0,56 [0,48;0,63]
>75	0,73 [0,58;0,84]	/

Bezüglich des Alters der Patienten bei Diagnose zeigen sich statistisch gesehen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate (p-Wert: <0,001) (Abbildung 9). Die niedrigsten Gesamtüberlebensraten finden sich bei Patienten, deren PC im Alter >75 Jahren diagnostiziert wurde, während Patienten mit einem

Diagnosealter >55 - ≤65 und ≤55 Jahren im Verlauf die höchsten Gesamtüberlebensraten aufweisen. Betrachtet man die Gesamtüberlebensraten in Tabelle 11 so zeigt sich, dass in dem untersuchten Kollektiv Patienten deren PC in einem Alter ≤55 Jahren diagnostiziert wurde 10 Jahre nach RPE eine etwas niedrigere Gesamtüberlebensrate aufweisen als ältere Patienten der Altersgruppe >55 - ≤65 Jahre (≤55 Jahre: 89% vs. >55 - ≤65 Jahre: 91%).

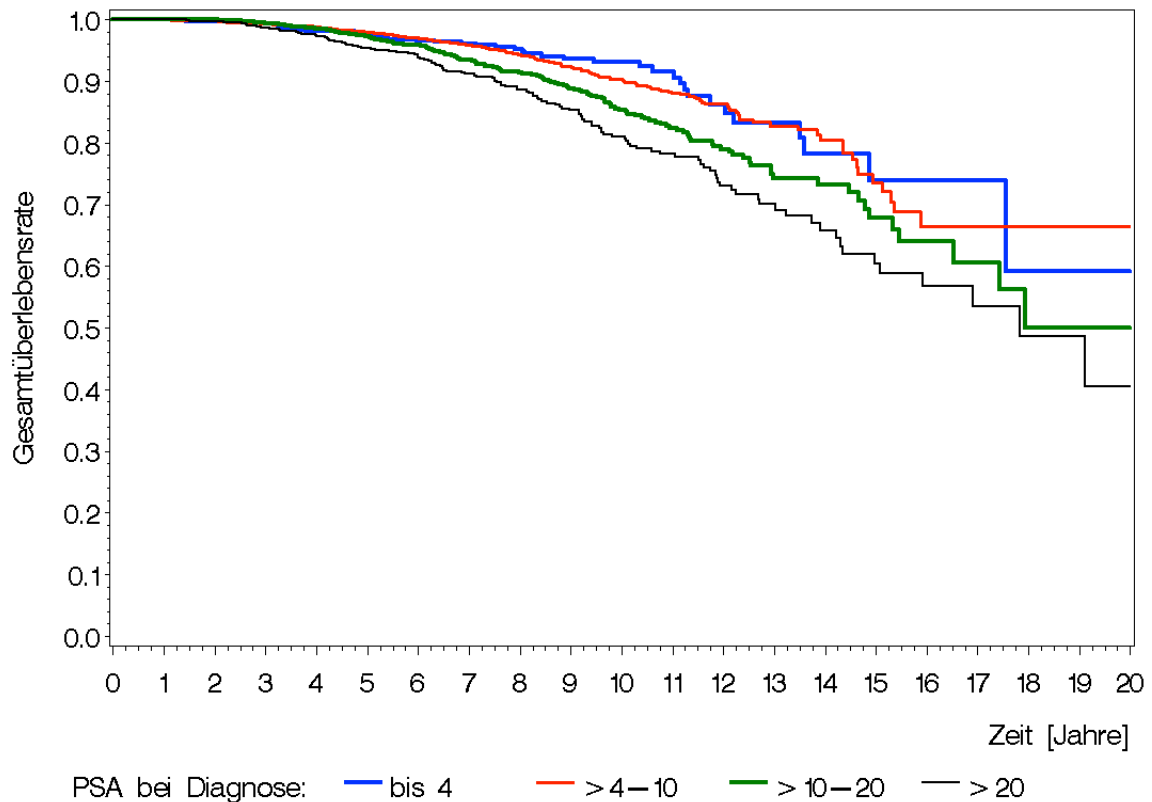


Abbildung 10: Gesamtüberleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom PSA-Wert bei Diagnose (p-Wert: <0,001).

Tabelle 12: 10- und 15-Jahresraten für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert bei Diagnose.

PSA-Wert (ng/ml)	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
≤4	0,93 [0,90;0,95]	0,74 [0,60;0,84]
>4 - ≤10	0,90 [0,89;0,92]	0,74 [0,67;0,79]
>10 - ≤20	0,85 [0,83;0,88]	0,68 [0,60;0,74]
>20	0,81 [0,77;0,85]	0,61 [0,52;0,68]

Die in Abbildung 10 dargestellten Kurven und der errechnete p-Wert von <0,001 weisen auf eine Korrelation zwischen dem PSA-Wert bei Diagnose und dem

Gesamtüberleben hin. Hierbei zeigen Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 10 ng/ml über den Beobachtungszeitraum vergleichbare Gesamtüberlebensraten. Ab einem PSA-Wert > 10 ng/ml sinkt das Gesamtüberleben mit steigendem PSA-Wert, wobei Patienten mit einem PSA-Wert > 20 ng/ml im Verlauf die niedrigsten Gesamtüberlebensraten aufweisen. Die Differenz zwischen den Gesamtüberlebensraten von Patienten mit präoperativen PSA-Werten ≤ 4 ng/ml und präoperativen PSA-Werten von > 20 ng/ml liegt nach 10 Jahren bei 12% (81% vs. 93%) und nach 15 Jahren bei 13% (61% vs. 74%) (Tabelle 12).

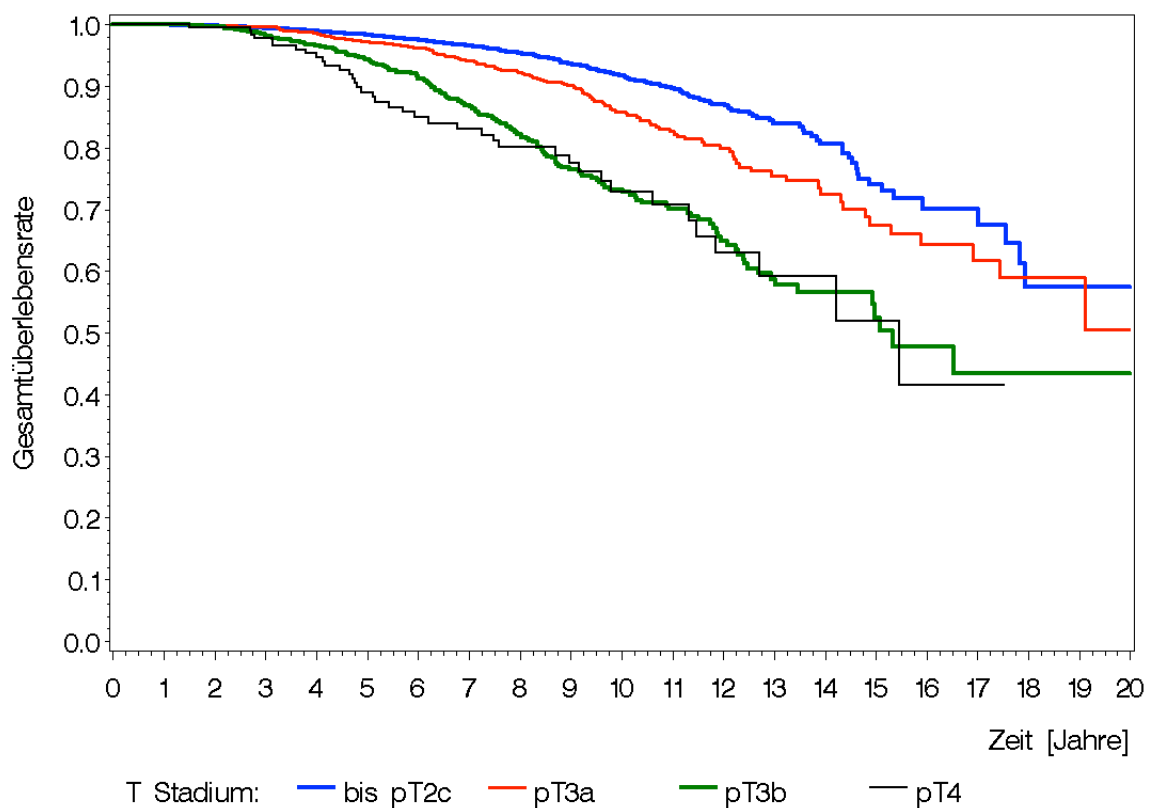


Abbildung 11: Gesamtüberleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Tumorstadium (T-Stadium) (p-Wert: $< 0,001$).

Tabelle 13: 10- und 15-Jahresraten für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium (T-Stadium).

T-Stadium	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
$\leq pT2c$	0,92 [0,91;0,93]	0,74 [0,68;0,79]
pT3a	0,86 [0,83;0,89]	0,68 [0,60;0,74]
pT3b	0,73 [0,69;0,77]	0,53 [0,44;0,61]
pT4	0,73 [0,63;0,81]	0,52 [0,33;0,68]

In Abhängigkeit vom festgestellten T-Stadium zeigen sich signifikante Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens nach RPE (p-Wert: <0,001). Dabei geht ein höheres T-Stadium tendenziell mit einer niedrigeren Gesamtüberlebensrate einher (Abbildung 11). Während dieser Trend in Hinblick auf die Tumorstadien \leq pT2c, pT3a und pT3b über den gesamten Beobachtungszeitraum anhält, weisen Patienten mit einem pT4 Stadium nur zu Beginn niedrigere Gesamtüberlebensraten als Patienten mit Tumorstadium p3Tb auf. Im nachfolgenden Zeitraum gleicht sich die Gesamtüberlebensrate der Patienten mit Tumorstadium pT4 an die Gesamtüberlebensrate der Patienten mit Tumorstadium pT3b an. So weisen Patienten mit pT4 und pT3b Stadium bezüglich der in Tabelle 13 aufgeführten 10- und 15 Jahres Gesamtüberlebensraten eine annähernd identische Prognose auf die jeweils deutlich unterhalb der von Patienten mit einem Tumorstadium pT3a oder \leq pT2c liegt.

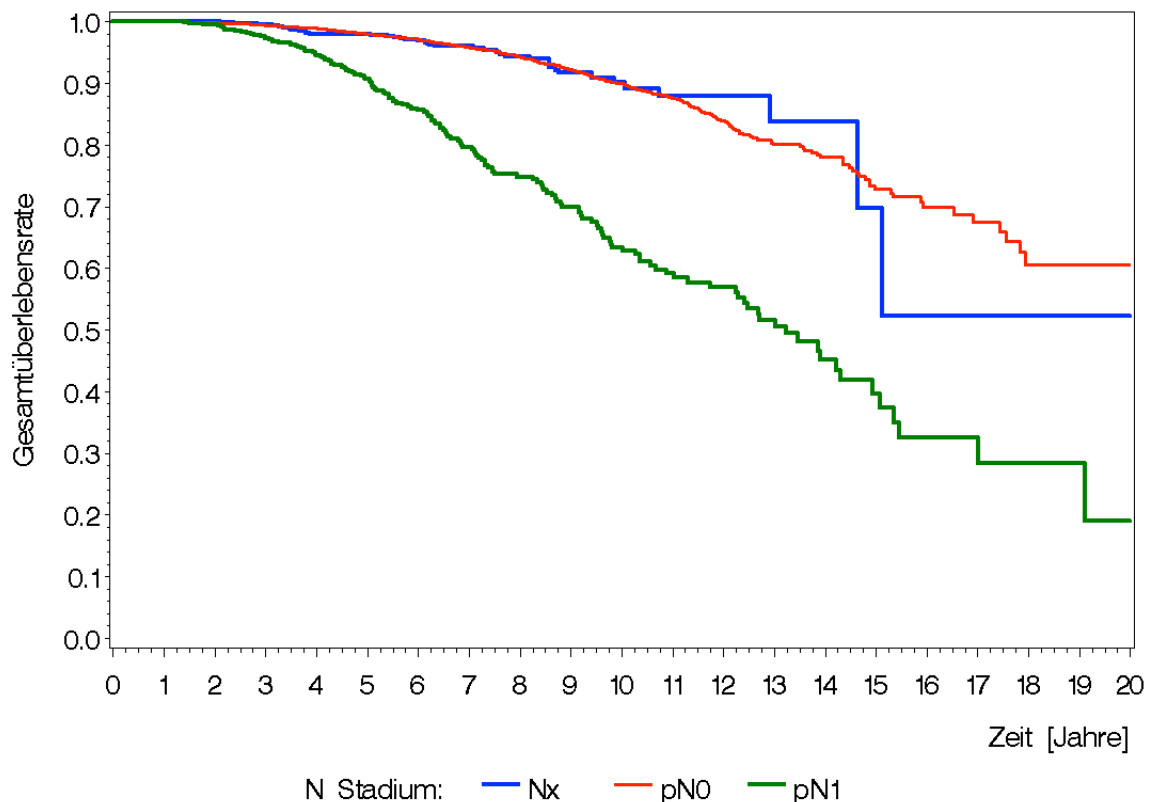


Abbildung 12: Gesamtüberleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Lymphknoten-Status (N-Status) (p-Wert: <0,001).

Tabelle 14: 10- und 15-Jahresraten für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknoten-Status (N-Status).

N-Stadium	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
Nx	0,90 [0,86;0,93]	0,70 [0,36;0,88]
pN0	0,90 [0,89;0,91]	0,73 [0,69;0,77]
pN1	0,63 [0,57;0,69]	0,40 [0,30;0,49]

Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus (pN1) weisen ein signifikant schlechteres Outcome bezüglich des Gesamtüberlebens auf als Patienten mit negativem (pN0) oder unbekanntem Lymphknotenstatus (Nx) (p-Wert: < 0,001). So zeichnet sich bereits frühzeitig ein klarer Rückgang der Gesamtüberlebensrate bei PC-Patienten mit Lymphknotenmetastasen ab (Abbildung 12). Während die Gesamtüberlebensrate von Patienten mit einem Lymphknotenstatus pN0 oder Nx innerhalb der ersten 10 Jahre nach RPE auf 90% sinkt, fällt die Gesamtüberlebensrate der Patienten mit positiven Lymphknoten im selben Zeitraum auf 63% (Tabelle 14). Im 15. postoperativen Jahr liegt die Gesamtüberlebensrate bei positiven Lymphknoten mit 40% noch deutlicher unter der von Patienten mit Lymphknotenstatus pN0 (73%) oder Nx (70%). Vergleicht man die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben von Patienten mit Lymphknotenstatus Nx und pN0, so zeigt sich ein nahezu einheitlicher Verlauf (Abbildung 12).

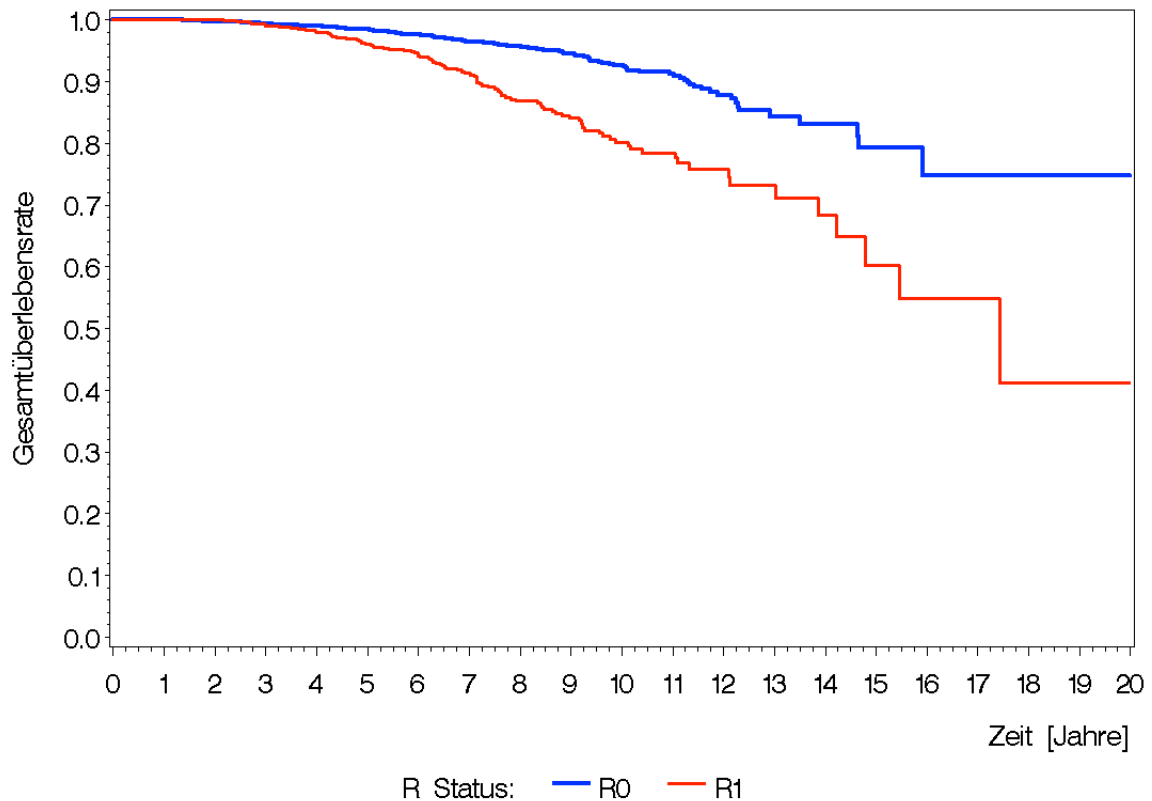


Abbildung 13: Gesamtüberleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Residualtumor-Status (R-Status) (p-Wert: <0,001).

Tabelle 15: 10- und 15-Jahresraten für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Residualtumor-Status (R-Status).

R-Status	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
R0	0,93 [0,91;0,94]	0,79 [0,71;0,85]
R1	0,80 [0,76;0,84]	0,60 [0,46;0,72]

Bei dem untersuchten Kollektiv geht das Vorhandensein eines Residualtumors (R1) mit einer signifikant niedrigeren Gesamtüberlebensrate einher (p-Wert: <0,001). Demnach weisen Patienten mit einem R1-Status deutlich geringere Gesamtüberlebensraten auf als Patienten ohne Residualtumor (R0-Status) (Abbildung 13). Die Differenz zwischen den Gesamtüberlebensraten von Patienten nach R1- und R0-Resektion liegt so 10 Jahre nach RPE bei 13% (80% vs. 93%) und 15 Jahre nach RPE bei 19% (60% vs. 79%) (Tabelle 15).

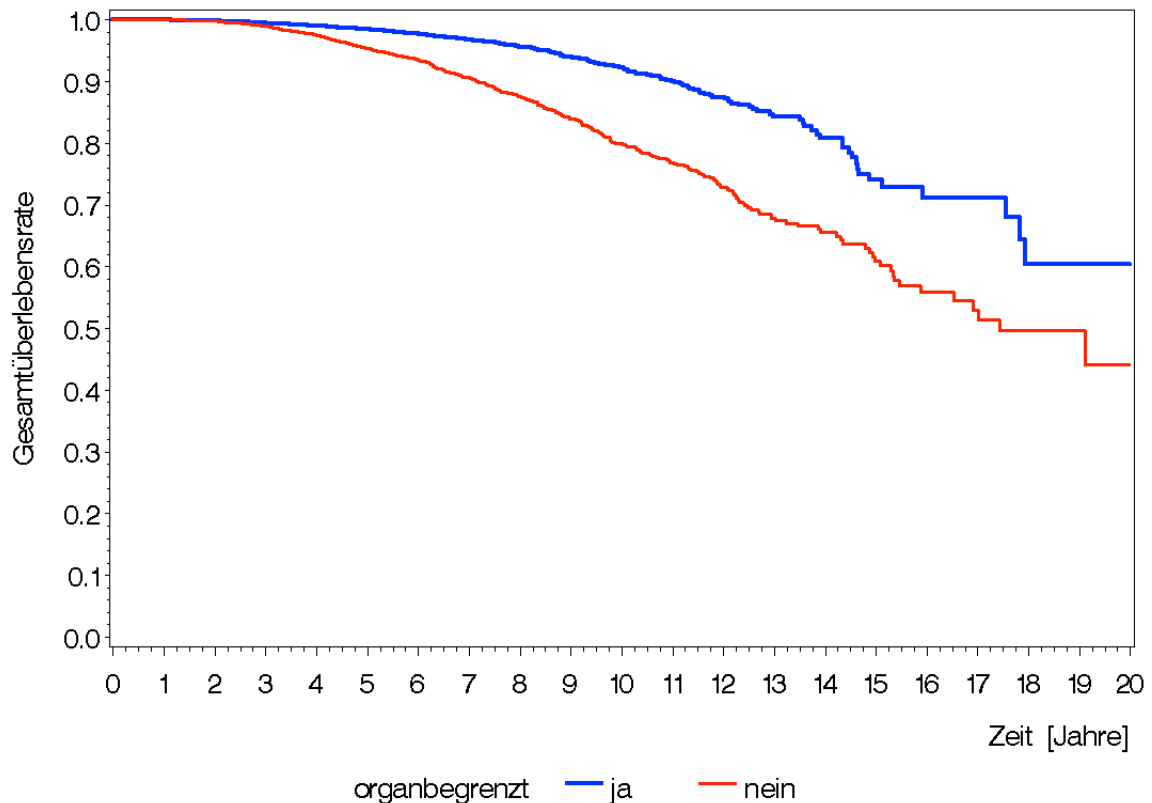


Abbildung 14: Gesamtüberleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von organbegrenztem (\leq pT2c, pN0, M0) und nicht-organbegrenztem (\geq pT3a und/oder pN+ und/oder M+) Tumorwachstum (p-Wert: $<0,001$).

Tabelle 16: 10- und 15-Jahresraten für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von organbegrenztem (\leq pT2c, pN0, M0) und nicht-organbegrenztem (\geq pT3a und/oder pN+ und/oder M+) Tumorwachstum.

organbegrenzt PC	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
ja	0,92 [0,91;0,93]	0,74 [0,68;0,79]
nein	0,80 [0,78;0,82]	0,61 [0,56;0,66]

Patienten mit organüberschreitenden Prostatakarzinomen im RPE-Präparat weisen im Verlauf signifikant niedrigere Gesamtüberlebensraten auf als Patienten mit organbegrenzten Prostatakarzinomen (p-Wert: $<0,001$) (Abbildung 14). Die Differenz zwischen den Gesamtüberlebensraten bei organüberschreitenden Prostatakarzinomen und organbegrenzten Prostatakarzinomen liegt 10 Jahre nach RPE bei 12% (80% vs. 92%) und 15 Jahre nach RPE bei 13% (74% vs. 61%) (Tabelle 16).

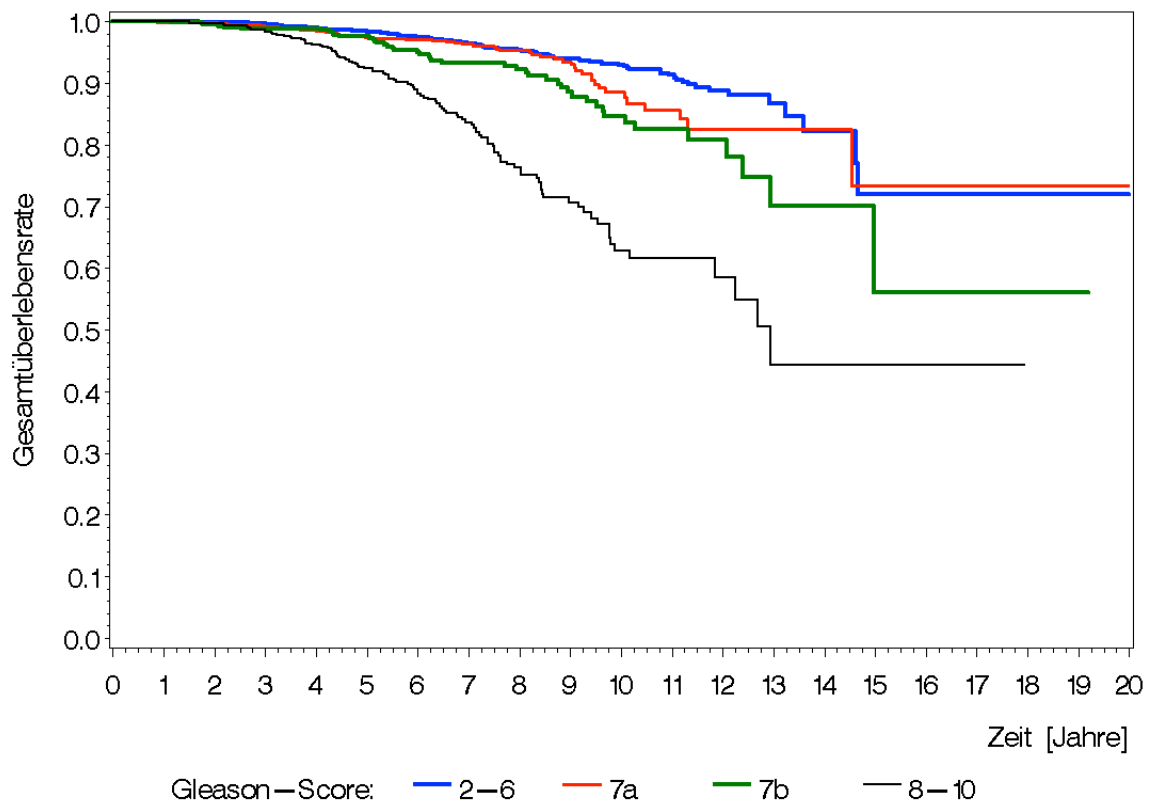


Abbildung 15: Gesamtüberleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Gleason-Score (p-Wert: <0,001).

Tabelle 17: 10-Jahresraten für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score.

Gleason-Score	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]
2-6	0,93 [0,91;0,94]
7a	0,89 [0,84;0,92]
7b	0,85 [0,79;0,89]
8-10	0,63 [0,55;0,70]

Der Differenzierungsgrad (GS) des Prostatakarzinoms hat einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten (p-Wert: < 0,001). Bereits frühzeitig lässt sich eine deutliche Abnahme der Gesamtüberlebensrate von Patienten mit einem GS 8-10 gegenüber Patienten mit einem GS $\leq 7b$ erkennen (Abbildung 15). So weisen Patienten mit einem GS 8-10 im 10. postoperativen Jahr mit 63% eine deutlich niedrigere Gesamtüberlebensrate auf als Patienten mit einem GS $\leq 7b$ (85-93%) (Tabelle 17). Betrachtet man die Kurven für den GS 2-6, 7a und 7b, so zeigt sich nach einem anfänglich vergleichbaren Verlauf eine Divergenz der Gesamtüberlebensraten, wobei Patienten mit einem höheren GS ein tendenziell niedrigeres Gesamtüberleben aufweisen.

Tabelle 18: Rohe Hazard Ratios für das Gesamtüberleben.

Subklassifikationsmerkmal	HR	95% KI	p-Wert
Alter (Jahre) stetig	1,05	[1,04;1,07]	<0,001
PSA-Wert bei Diagnose (ng/ml)			
>4 - ≤10 vs. ≤4	1,07	[0,78;1,47]	
>10 - ≤20 vs. ≤4	1,57	[1,13;2,18]	<0,001
>20 vs. ≤4	2,10	[1,49;2,95]	
T-Stadium			
pT3a vs. ≤pT2c	1,60	[1,30;1,97]	
pT3b vs. ≤pT2c	3,21	[2,63;3,91]	<0,001
pT4 vs. ≤pT2c	3,61	[2,58;5,06]	
N-Stadium			
pN1 vs. pN0	3,92	[3,24;4,73]	<0,001
Organbegrenzt			
nein vs. ja	2,48	[2,10;2,91]	<0,001
Gleason-Score			
7a vs. 2-6	1,30	[0,96;1,77]	
7b vs. 2-6	1,96	[1,40;2,74]	<0,001
8-10 vs. 2-6	5,05	[3,89;6,55]	
adjuvante Androgenablation			
ja vs. nein	3,63	[3,09;4,27]	<0,001
adjuvante Radiatio			
ja vs. nein	3,25	[2,73;3,87]	<0,001

HR; Hazard Ratio, KI; Konfidenz Intervall, PSA; Prostata Spezifisches Antigen

Alle potentiellen prognostisch relevanten Faktoren (Alter bei Diagnose, PSA-Wert bei Diagnose, T-Stadium, N-Stadium, R-Status, Organüberschreitendes PC, GS, adjuvante Therapie) zeigen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben (p-Wert jeweils <0,001) (Tabelle 18). Das Mortalitätsrisiko steigt mit dem Alter der Patienten bei Diagnose (HR 1,05). Das HR für die Gesamtmortalität nimmt mit steigendem präoperativen PSA-Wert kontinuierlich zu und beträgt, verglichen mit Patienten mit einem PSA-Wert ≤4 ng/ml, bei einem PSA-Wert >4 - ≤10 ng/ml 1,04, bei einem PSA-Wert >10 - ≤20 ng/ml etwa 1,5 und ab einem PSA-Wert >20 ng/ml 2,1. Auch bezüglich des GS und des Tumorstadiums lässt sich mit steigendem Differenzierungsgrad bzw. höherem T-Stadium eine Zunahme der HRs für die Gesamtmortalität erkennen. Während das HR bei einem GS 7a im Vergleich zu einem GS 2-6 noch bei 1,3 liegt, steigt das rohe Mortalitätsrisiko bei einem GS 7b verglichen mit einem GS 2-6 zunächst auf ca. das 2-fache und bei einem GS 8-10 vs. GS 2-6 dann auf etwa das 5-fache. Hinsichtlich des T-Stadiums weisen im Vergleich mit einem Tumorstadium ≤pT2c Patienten mit einem pT3b oder pT4 Tumor mehr als doppelt so hohe HRs auf (3,21 bei pT3b, 3,61 bei pT4) als Patienten mit einem Tumorstadium pT3a (HR 1,6). Das Mortalitätsrisiko bei

Lymphknotenmetastasen steigt auf ca. das 3,9-fache. Patienten mit organüberschreitenden Prostatakarzinomen weisen ein etwa 2,5-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko auf. Betrachtet man die HRs für die adjuvanten Therapieoptionen (Androgenablation oder Radiatio) so zeigt sich, dass das Mortalitätsrisiko gegenüber Patienten ohne adjuvante Behandlung bei Patienten mit Androgenablation etwa 3,6-fach und bei Patienten mit Radiotherapie ca. 3,3-fach erhöht ist.

Tabelle 19: Ergebnis der multiplen Proportional Hazard Regression mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) für das Gesamtüberleben.

Subklassifikationsmerkmal	HR	95% KI	p-Wert
Alter (Jahre) stetig	1,04	[1,02;1,06]	<0,001
N-Stadium			
pN1 vs. pN0	1,82	[1,33;2,49]	<0,001
Gleason			
7a vs. 2-6	1,02	[0,73;1,44]	
7b vs. 2-6	1,16	[0,80;1,68]	<0,001
8-10 vs. 2-6	2,15	[1,57;2,96]	
adjuvante Androgenablation			
ja vs. nein	2,05	[1,53;2,76]	<0,001
adjuvante Radiatio			
ja vs. nein	2,82	[2,17;3,65]	<0,001

HR; Hazard Ratio, KI; Konfidenz Intervall

Die multiple Proportional Hazard Regression mit Backward Elimination zeigt, dass das Alter bei Diagnose, das N-Stadium, der GS sowie die adjuvante Androgenablation und die adjuvante Radiatio einen prognostisch relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben (p-Wert jeweils < 0,001) (Tabelle 19). Das Mortalitätsrisiko steigt mit dem Alter der Patienten bei Diagnose (HR 1,04). Lymphknotenmetastasen erhöhen die Gesamtmortalität um etwa das 1,8-fache. In Bezug auf den GS zeigt sich, dass das Mortalitätsrisiko mit steigendem GS zunimmt (HR 7a vs. 2-6: 1,02, HR 7b vs. 2-6: 1,16) und bei einem GS 8-10 auf mehr als das Doppelte (HR 2,15) ansteigt. Hinsichtlich der adjuvanten Therapie weisen Studienteilnehmer mit Androgenablation eine etwa 2-mal höhere und mit Radiatio eine ca. 2,8-mal höhere Gesamtmortalität auf.

3.4 Karzinomspezifisches Überleben

Die kumulative 10-Jahres Überlebensrate für das karzinomspezifische Überleben lag im vorliegenden Kollektiv bei 94,6% (95%KI: 93,8;95,4). 15 Jahre nach RPE betrug die progressfreie Überlebensrate 84,6% (95%KI: 81,2;87,4).

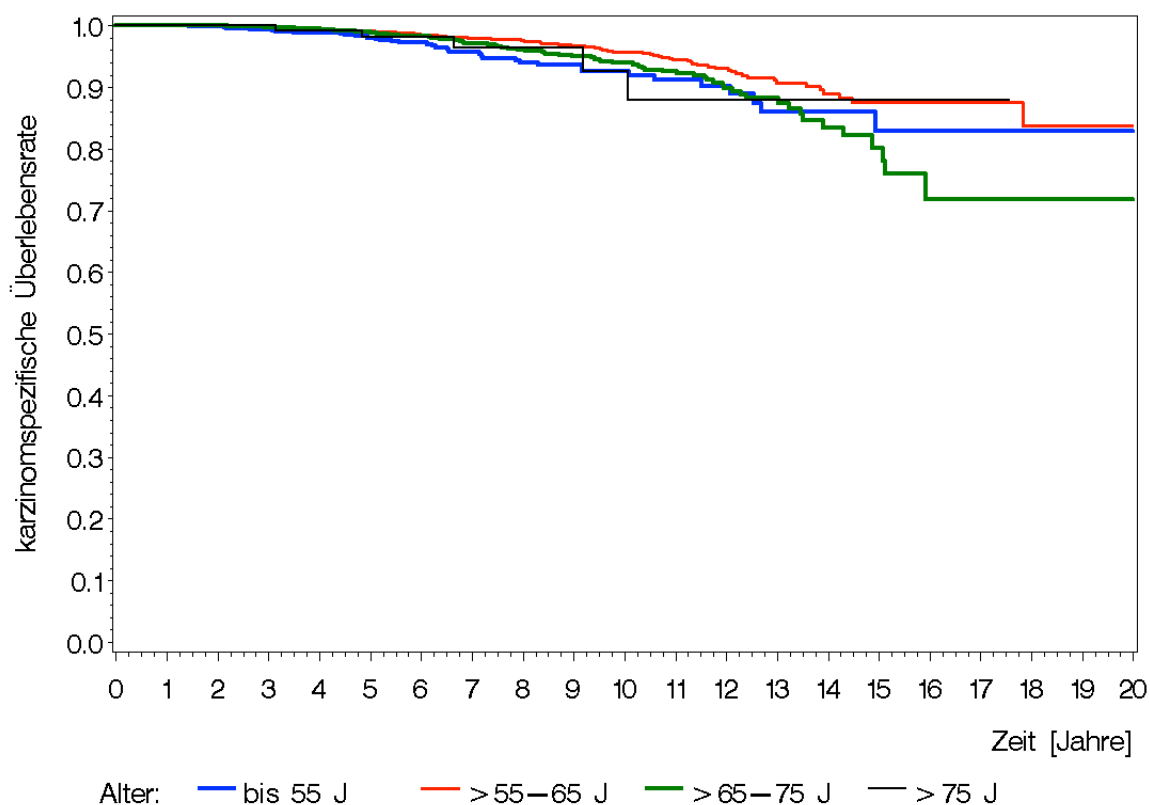


Abbildung 16: Karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei Diagnose (p-Wert: 0,721).

Tabelle 20: 10- und 15-Jahresraten für das karzinomspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei Diagnose.

Alter (Jahre)	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
≤55	0,93 [0,89;0,95]	0,83 [0,73;0,90]
>55 - ≤65	0,96 [0,95;0,97]	0,88 [0,83;0,91]
>65 - ≤75	0,94 [0,92;0,95]	0,80 [0,73;0,86]
>75	0,93 [0,78;0,98]	/

In Hinblick auf das Alter der Patienten bei Diagnose lassen sich statistisch gesehen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des karzinomspezifischen Überlebens erkennen (p-Wert: <0,721) (Abbildung 16). Vergleicht man jedoch die jeweiligen Kurvenverläufe und die 10- bzw. 15-Jahres-Raten für das karzinomspezifische

Überleben (Tabelle 20) so zeigt sich, dass Patienten mit einem Diagnosealter >55 - ≤65 Jahren tendenziell etwas höhere karzinomspezifische Überlebensraten aufweisen als Patienten mit einem Diagnosealter ≤55 oder >65 Jahren.

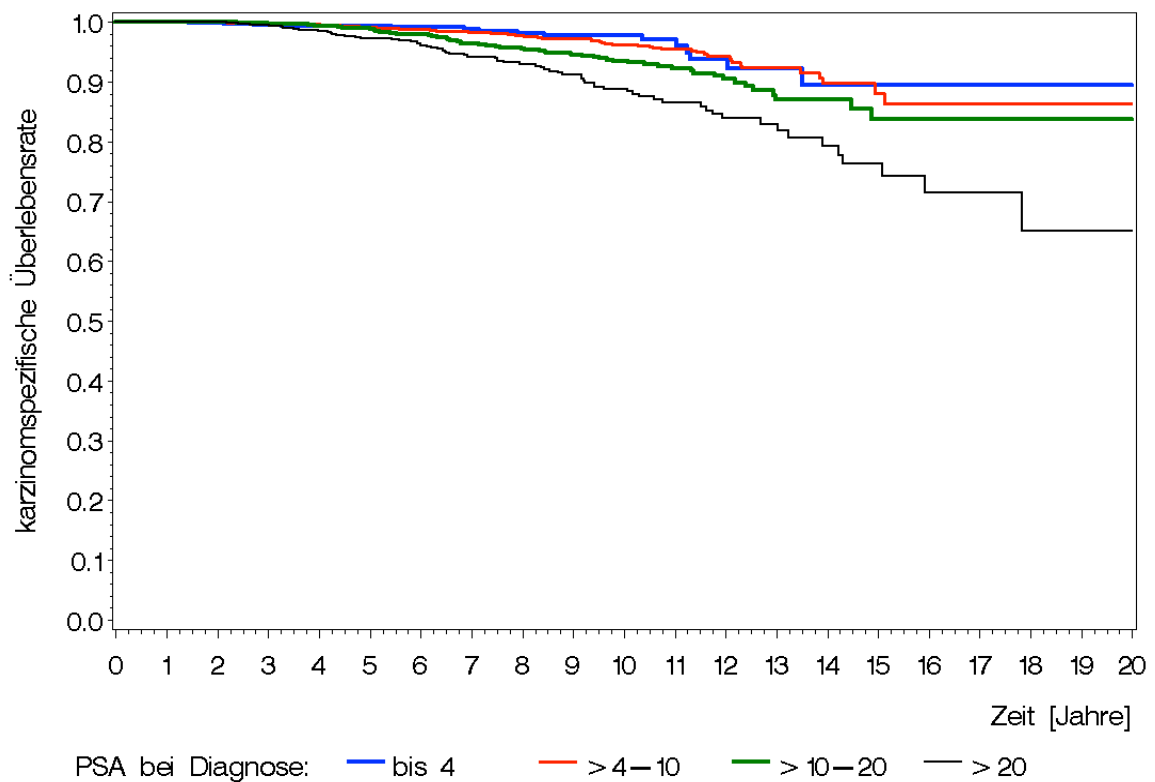


Abbildung 17: Karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom PSA-Wert bei Diagnose (p-Wert: <0,001).

Tabelle 21: 10- und 15-Jahresraten für das karzinomspezifische Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert bei Diagnose.

PSA-Wert (ng/ml)	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
≤4	0,98 [0,96;0,99]	0,90 [0,79;0,95]
>4 - ≤10	0,96 [0,95;0,97]	0,88 [0,82;0,92]
>10 - ≤20	0,94 [0,92;0,95]	0,84 [0,77;0,89]
>20	0,89 [0,85;0,92]	0,76 [0,68;0,83]

In Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert zeigen sich signifikante Unterschiede bezüglich des karzinomspezifischen Überlebens nach RPE (p-Wert: <0,001). Hierbei weisen Patienten mit einem PSA-Wert ≤10 ng/ml über den Beobachtungszeitraum vergleichbare karzinomspezifische Überlebensraten auf (Abbildung 17). Ab einem PSA-Wert >10 ng/ml sinkt das karzinomspezifische Überleben mit steigendem PSA-Wert, wobei Patienten mit einem PSA-Wert >20 ng/ml im Verlauf die niedrigsten

karzinomspezifischen Überlebensraten aufzeigen. Mit 76% liegt die 15-Jahres-Rate für das karzinomspezifische Überleben bei einem PSA-Wert >20 ng/ml so auch klar unter den entsprechenden 15-Jahres-Raten bei PSA-Werten ≤20 ng/ml (84-90%) (Tabelle 21).

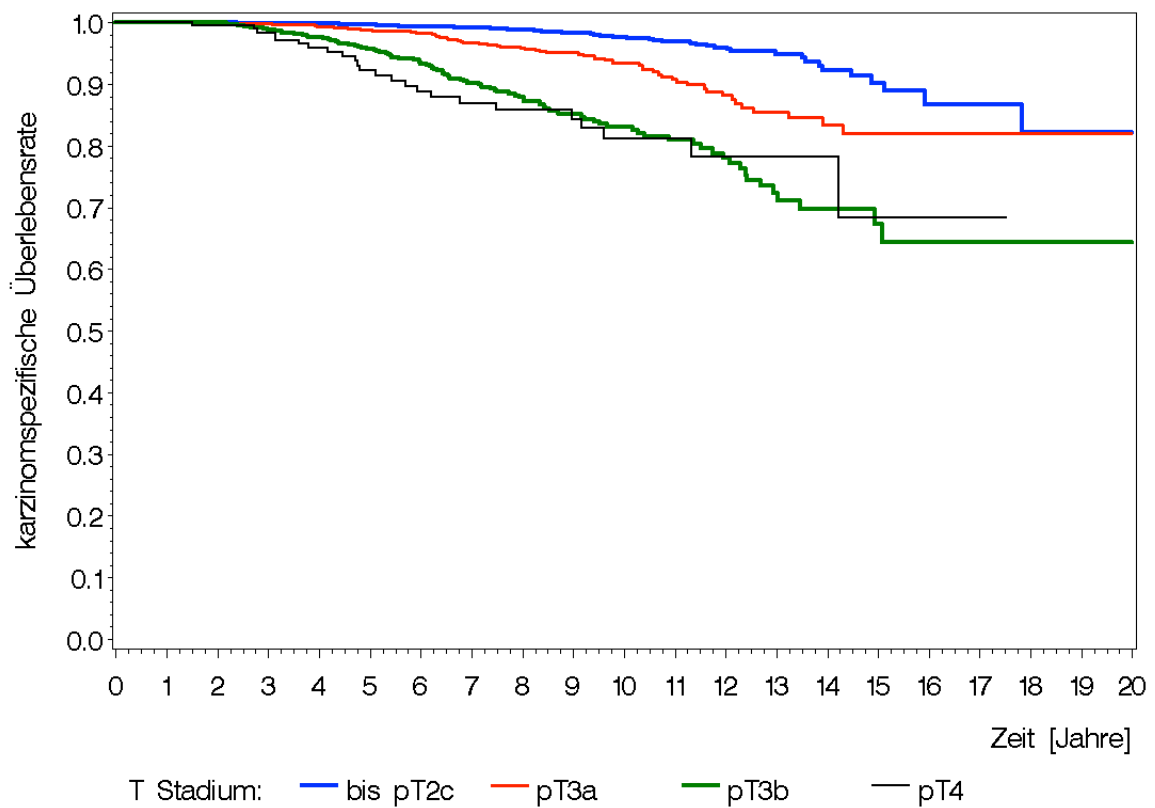


Abbildung 18: Karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Tumorstadium (T-Stadium) (p-Wert: <0,001).

Tabelle 22: 10- und 15-Jahresraten für das karzinomspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium (T-Stadium).

T-Stadium	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
≤pT2c	0,98 [0,97;0,98]	0,90 [0,85;0,94]
pT3a	0,93 [0,91;0,95]	0,82 [0,75;0,87]
pT3b	0,83 [0,79;0,86]	0,67 [0,58;0,75]
pT4	0,81 [0,72;0,88]	0,69 [0,45;0,84]

Das festgestellte T-Stadium hat einen signifikanten Einfluss auf das karzinomspezifische Überleben nach RPE (p-Wert: <0,001). Dabei geht ein höheres T-Stadium tendenziell mit einer niedrigeren karzinomspezifischen Überlebensrate einher (Abbildung 18). Während dieser Trend in Hinblick auf die Tumorstadien ≤pT2c, pT3a und pT3b über den gesamten Beobachtungszeitraum anhält, weisen

Patienten mit einem pT4 Stadium nur zu Beginn niedrigere karzinomspezifische Überlebensraten als Patienten mit Tumorstadium pT3b auf. Im nachfolgenden Zeitraum gleicht sich die Gesamtüberlebensrate der Patienten mit Tumorstadium pT4 an die Gesamtüberlebensrate der Patienten mit einem pT3b Tumor an. So weisen Patienten mit pT4 oder pT3b Stadium deutlich niedrigere 15 Jahres-Raten für das karzinomspezifische Überleben auf (pT3b/pT4 67-69%) als Patienten mit Tumorstadium pT3a (82%) oder \leq pT2c (90%) (Tabelle 22).

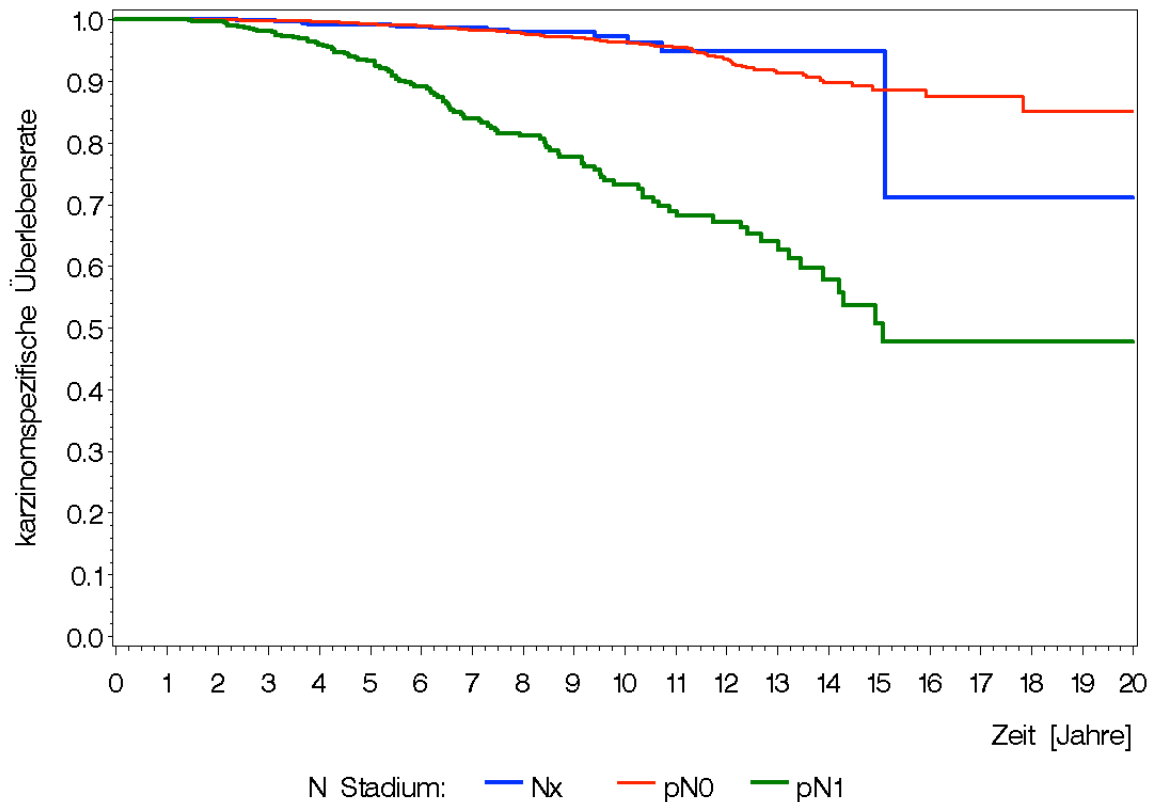


Abbildung 19: Karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Lymphknoten-Status (N-Status) (p-Wert: <0,001).

Tabelle 23: 10- und 15-Jahresraten für das karzinomspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknoten-Status (N-Status).

N-Stadium	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
Nx	0,97 [0,94;0,99]	/
pN0	0,96 [0,96;0,97]	0,89 [0,85;0,91]
pN1	0,73 [0,67;0,78]	0,51 [0,40;0,61]

Patienten mit Lymphknotenmetastasen (pN1) weisen ein signifikant schlechteres Outcome bezüglich des karzinomspezifischen Überlebens auf als Patienten mit

negativem (pN0) oder unbekanntem Lymphknotenstatus (Nx) (p-Wert: <0,001). So zeichnet sich bereits frühzeitig eine klare Zunahme der karzinomspezifischen Mortalität bei PC-Patienten mit Lymphknotenmetastasen ab (Abbildung 19). Während sich die karzinomspezifische Überlebensrate von Patienten mit einem Lymphknotenstatus pN0 oder Nx innerhalb der ersten 10 Jahre nach RPE kaum verändert (96-97%), fällt die karzinomspezifische Überlebensrate der Patienten mit positiven Lymphknoten im selben Zeitraum auf 73% (Tabelle 23). Im 15. postoperativen Jahr liegt die karzinomspezifische Überlebensrate bei positiven Lymphknoten mit 51% noch deutlicher unter der von Patienten mit Lymphknotenstatus pN0 (89%). Vergleicht man die Kurven für das karzinomspezifische Überleben von Patienten mit Lymphknotenstatus Nx und pN0, so zeigt sich ein nahezu einheitlicher Verlauf (Abbildung 19).

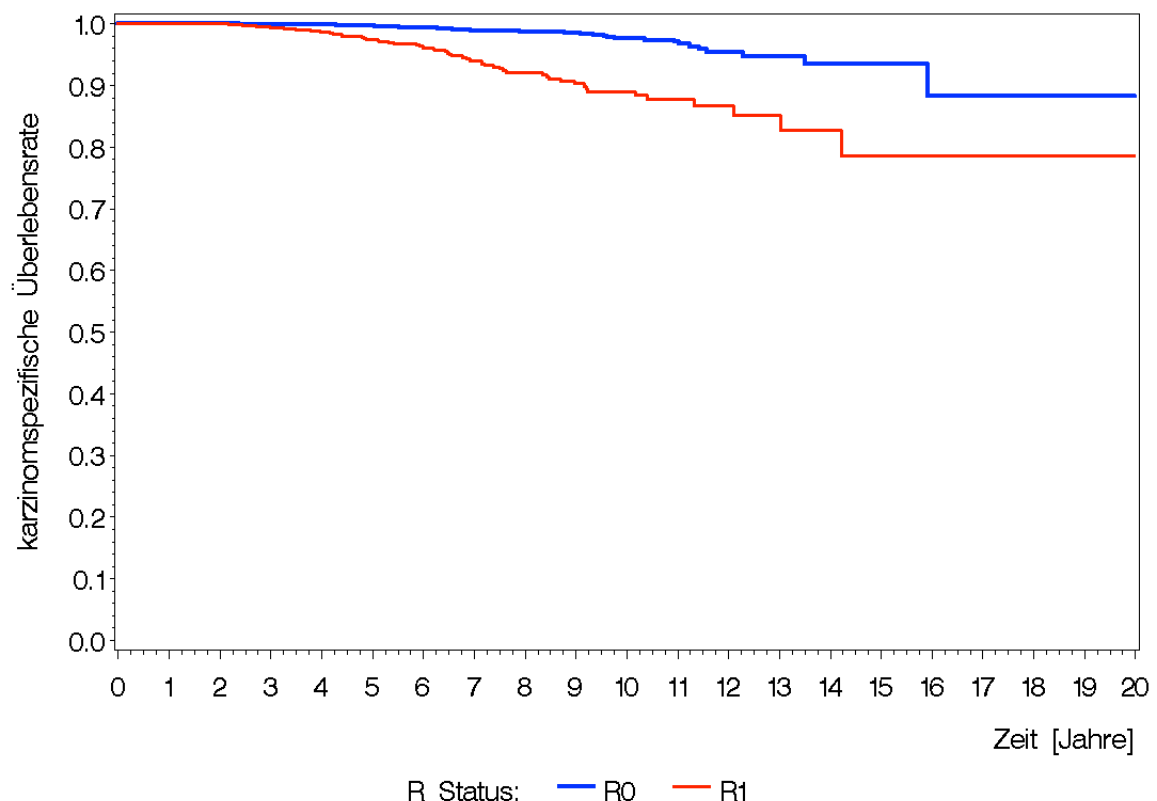


Abbildung 20: Karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Residualtumor-Status (R-Status) (p-Wert: <0,001).

Tabelle 24: 10- und 15-Jahresraten für das karzinomspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Residualtumor-Status (R-Status).

R-Status	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
R0	0,98 [0,96;0,98]	0,93 [0,89;0,96]
R1	0,89 [0,85;0,92]	0,79 [0,66;0,87]

Bei dem untersuchten Kollektiv geht das Vorhandensein eines Residualtumors (R1) mit einer signifikant niedrigeren karzinomspezifischen Überlebensrate einher (p-Wert: <0,001). So sinkt die karzinomspezifische Überlebensrate von Patienten mit einem R1-Status im Vergleich zu Patienten ohne Residualtumor (R0) innerhalb des Beobachtungszeitraums deutlich (Abbildung 13). Während sich die karzinomspezifische Überlebensrate von Patienten mit R0-Status im Verlauf kaum verändert (15-Jahres-Überlebensrate 93%), fällt die karzinomspezifische Überlebensrate von Patienten mit R1-Status 15 Jahre nach RPE auf 79% (Tabelle 24).

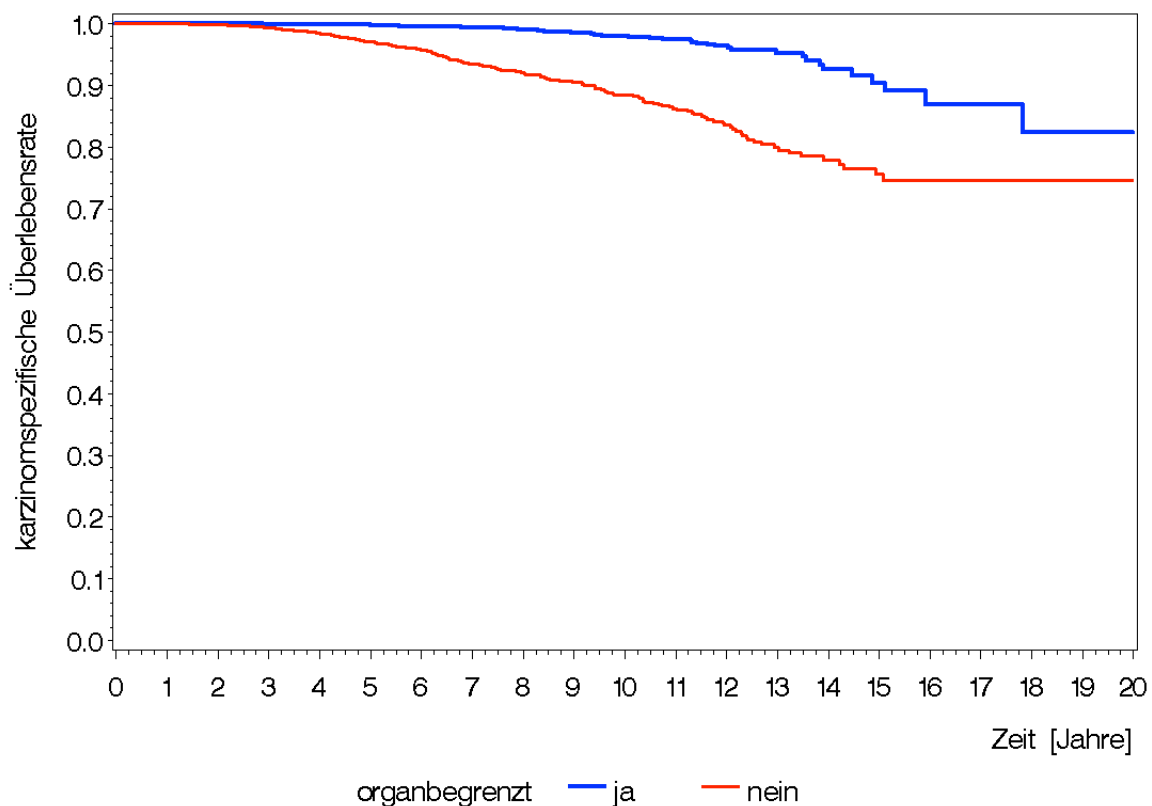


Abbildung 21: Karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit von organbegrenztem (\leq pT2c, pN0, M0) und nicht-organbegrenztem (\geq pT3a und/oder pN+ und/oder M+) Tumorwachstum (p-Wert: <0,001).

Tabelle 25: 10- und 15-Jahresraten für das karzinomspezifische Überleben in Abhängigkeit von organbegrenztem (\leq pT2c, pN0, M0) und nicht-organbegrenztem (\geq pT3a und/oder pN+ und/oder M+) Tumorwachstum.

organbegrenztes PC	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]	15-Jahres Überlebensrate [95% KI]
ja	0,98 [0,97;0,99]	0,90 [0,85;0,94]
nein	0,88 [0,86;0,90]	0,76 [0,71;0,80]

Patienten mit organüberschreitenden Prostatakarzinomen weisen im Verlauf signifikant niedrigere karzinomspezifische Überlebensraten auf als Patienten mit organbegrenzten Prostatakarzinomen (p -Wert: $<0,001$) (Abbildung 21). Während die karzinomspezifische Überlebensrate von Patienten mit organbegrenzten Prostatakarzinomen innerhalb der ersten 15 Jahre nach RPE auf 90% sinkt, fällt die karzinomspezifische Überlebensrate der Patienten mit R1-Status im selben Zeitraum auf 76% (Tabelle 25).

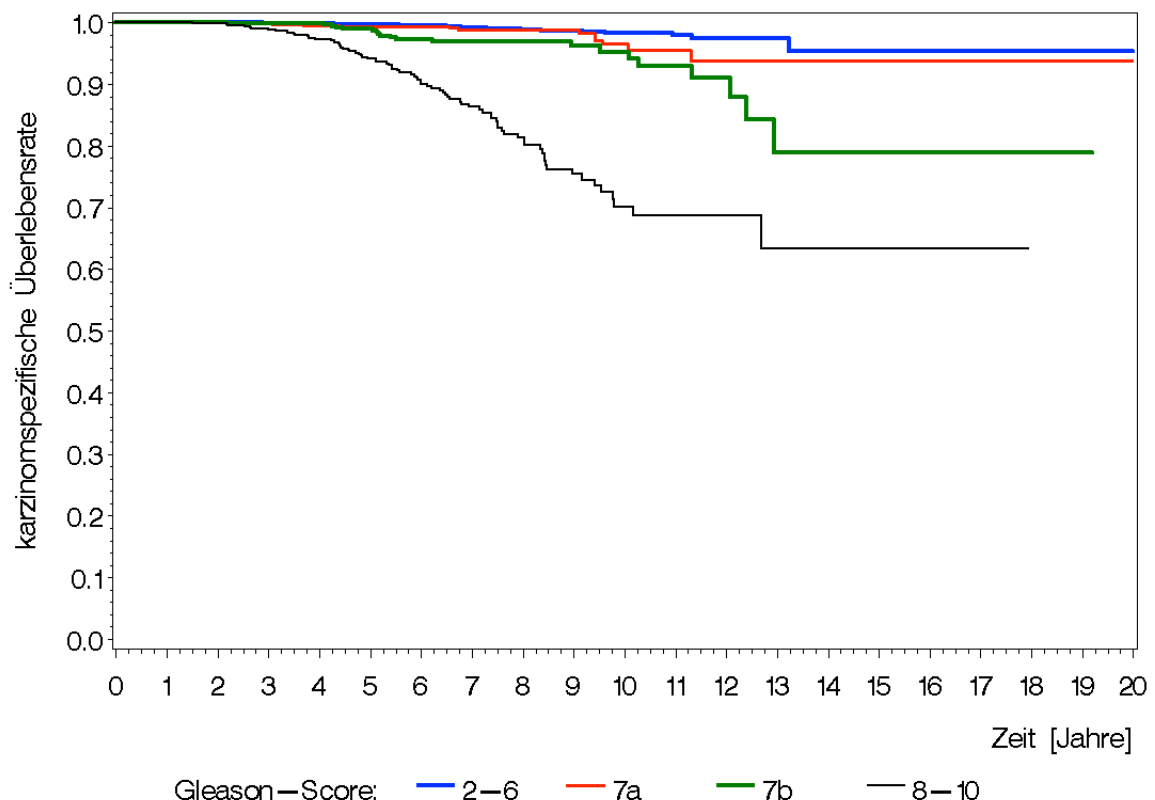


Abbildung 22: Karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatovesikulektomie in Abhängigkeit vom Gleason-Score (p -Wert: $<0,001$).

Tabelle 26: 10-Jahresraten für das karzinomspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Gleason Score.

Gleason-Score	10-Jahres Überlebensrate [95% KI]
2-6	0,98 [0,97;0,99]
7a	0,97 [0,93;0,98]
7b	0,95 [0,91;0,97]
8-10	0,70 [0,63;0,76]

Der Differenzierungsgrad (GS) des Prostatakarzinoms hat einen signifikanten Einfluss auf das karzinomspezifische Überleben der Patienten (p-Wert: < 0,001). Bereits frühzeitig lässt sich eine deutliche Zunahme der karzinomspezifischen Mortalität bei Patienten mit einem GS 8-10 gegenüber Patienten mit einem GS \leq 7b erkennen (Abbildung 22). Während sich die karzinomspezifischen Überlebensraten von Patienten mit einem GS \leq 7b innerhalb der ersten 10 Jahre nach RPE kaum verändern (10-Jahres-Überlebensrate 95-98%), sinkt die karzinomspezifische Überlebensrate bei Patienten mit einem GS 8-10 im selben Zeitraum auf 70% (Tabelle 26). Betrachtet man die Kurven für den GS 2-6, 7a und 7b, so zeigt sich nach einem anfangs nahezu einheitlichen Verlauf eine Divergenz der karzinomspezifischen Überlebensraten, wobei Patienten mit einem höheren GS eine tendenziell höhere karzinomspezifische Mortalität aufweisen.

Tabelle 27: Rohe Hazard Ratios für das karzinomspezifische Überleben

Subklassifikationsmerkmal	HR	95% KI	p-Wert
Alter (Jahre) stetig	1,00	[0,98;1,02]	0,721
PSA-Wert bei Diagnose (ng/ml)			
>4 - ≤10 vs. ≤4	1,14	[0,67;1,94]	
>10 - ≤20 vs. ≤4	1,94	[1,13;3,33]	<0,001
>20 vs. ≤4	3,39	[1,97;5,83]	
T-Stadium			
pT3a vs. ≤pT2c	2,84	[2,03;3,96]	
pT3b vs. ≤pT2c	7,39	[5,46;10,00]	<0,001
pT4 vs. ≤pT2c	8,11	[5,12;12,87]	
N-Stadium			
pN1 vs. pN0	7,64	[5,92;9,85]	<0,001
Organbegrenzt			
nein vs. ja	5,71	[4,30;7,59]	<0,001
Gleason-Score			
7a vs. 2-6	1,66	[0,89;3,09]	
7b vs. 2-6	4,08	[2,28;7,31]	<0,001
8-10 vs. 2-6	18,69	[12,00;29,12]	
adjuvante Androgenablation			
ja vs. nein	12,20	[9,10;16,36]	<0,001
adjuvante Radiatio			
ja vs. nein	8,49	[6,65;10,86]	<0,001

HR; Hazard Ratio, KI; Konfidenz Intervall, PSA; Prostata Spezifisches Antigen

Alle potentiellen prognostisch relevanten Faktoren (PSA-Wert bei Diagnose, T-Stadium, N-Stadium, R-Status, Organüberschreitendes PC, GS, adjuvante Therapie) bis auf das Diagnosealter (p-Wert 0,721) zeigen einen Einfluss auf die karzinomspezifische Mortalität (p-Wert jeweils <0,001) (Tabelle 27). Für den Gleason Score nimmt das HR mit steigendem Differenzierungsgrad deutlich zu. Während das HR bei einem GS 7a im Vergleich zu einem GS 2-6 etwa noch bei 1,7 liegt, steigt das rohe Risiko für einen PC-bedingten Tod bei einem GS 7b verglichen mit einem GS 2-6 auf ca. das 4-fache und bei einem GS 8-10 vs. GS 2-6 auf etwa das 18,7-fache. Auch bezüglich des PSA-Wertes und des Tumorstadiums lässt sich mit steigendem PSA-Spiegel bzw. höherem T-Stadium eine Zunahme des HRs für die karzinomspezifische Mortalität erkennen. Das HR bei Lymphknotenmetastasen (pN1) liegt bei ca. 7,3. Patienten mit organüberschreitenden Prostatakarzinomen weisen ein etwa 5,7-fach erhöhtes karzinomspezifisches Mortalitätsrisiko auf. Betrachtet man die HRs für die adjuvanten Therapieoptionen (Androgenablation oder Radiatio) so zeigt sich, dass die Wahrscheinlichkeit für einen PC-assoziierten Tod gegenüber Patienten ohne adjuvante Behandlung bei Patienten mit

Androgenablation etwa 12,2-fach und bei Patienten mit Radiotherapie ca. 8,5-fach erhöht ist.

Tabelle 28: Ergebnis der multiplen Proportional Hazard Regression mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) für das karzinomspezifische Überleben.

Subklassifikationsmerkmal	HR	95% KI	p-Wert
T-Stadium			
pT3a vs. ≤pT2c	0,32	[0,15;0,72]	0,027
pT3b vs. ≤pT2c	0,46	[0,22;0,97]	
pT4 vs. ≤pT2c	0,31	[0,12;0,76]	
Organbegrenzt			
nein vs. ja	3,98	[1,72;9,23]	0,001
Gleason			
7a vs. 2-6	0,82	[0,40;1,68]	<0,001
7b vs. 2-6	1,25	[0,65;2,41]	
8-10 vs. 2-6	3,63	[2,10;6,27]	
adjuvante Androgenablation			
ja vs. nein	4,80	[2,89;7,96]	<0,001
adjuvante Radiatio			
ja vs. nein	4,58	[3,10;6,77]	<0,001

HR; Hazard Ratio, KI; Konfidenz Intervall

Die multiple Proportional Hazard Regression mit Backward Elimination zeigt, dass das T-Stadium (p-Wert 0,072), organüberschreitende Prostatakarzinome (p-Wert 0,001), der GS (p-Wert <0,001), sowie die adjuvante Androgenablation (p-Wert <0,001) und die adjuvante Radiatio (p-Wert <0,001) einen prognostisch relevanten Einfluss auf das karzinomspezifische Überleben ausüben (Tabelle 28). In Bezug auf das T-Stadium zeigen Patienten mit einem Stadium pT3b das höchste HR (0,46). Im Fall eines organüberschreitenden Prostatakarzinoms steigt das Risiko für einen PC-assoziierten Tod um annähernd das 4-fache. Bei Betrachtung der HR für den GS zeigt sich, dass erst ab einem GS 7b das karzinomspezifische Mortalitätsrisiko zunimmt (HR 7a vs. 2-6: 0,82, HR 7b vs. 2-6: 1,25) und bei einem GS 8-10 auf etwa das 3,6-fache steigt. Hinsichtlich der adjuvanten Therapie liegt die Wahrscheinlichkeit für einen PC-assoziierten Tod bei Studienteilnehmern mit Androgenablation etwa 4,8-mal höher und mit Radiatio ca. 4,5-mal höher.

4 DISKUSSION

Seit nunmehr über einem Jahrhundert wird die radikale Prostatovesikulektomie (RPE) erfolgreich zur Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt. Die Weiterentwicklung bereits etablierter Untersuchungsmethoden und die Einführung neuer diagnostischer Werkzeuge (z.B. die PSA-Bestimmung) ermöglichte dabei eine immer präzisere prä- und postoperative Charakterisierung der Karzinome. Der prognostische Stellenwert der so erfassten karzinom- und patientenspezifischen Merkmale auf das progressfreie-, das karzinomspezifische- und das Gesamtüberleben nach einer PC-bedingten RPE wurde in der vorliegenden multizentrischen Langzeitstudie anhand von prospektiv gesammelten Daten eines zwischen 1994 und 2011 operierten deutschlandweiten Patientenkollektivs eingehend evaluiert.

Alle in vorliegender Arbeit zur Diskussion einbezogenen Publikationen zum onkologischen Langzeitoutcome nach RPE weisen Kollektive auf, die entweder ausschließlich oder zumindest zum Teil im Zeitalter der PSA-Bestimmung operiert wurden. Unter Berücksichtigung der studien- bzw. nationalitätsspezifischen Charakteristika sowohl der vorliegenden Kohorte als auch der zu Vergleichszwecken herangezogenen Kollektive, war es möglich die von uns ermittelten Daten zum Langzeitoutcome nach RPE im Licht der Ergebnisse vergleichbarer Studien, sachlich und objektiv zu interpretieren.

4.1 Vergleich der Kollektive

Mit einer Kohortengröße von 9.272 Patienten weist die vorliegende Arbeit eine höhere Probandenzahl auf als die meisten Vergleichsarbeiten [23, 56, 62, 63, 77, 100, 106, 117] und stellt nach unserem Kenntnisstand in Hinblick auf relevante europäische Publikationen [23, 63] bisher eines der größten erforschten Kollektive dar. Mit der Ausnahme einer US-amerikanischen Multi-Center-Studie von Stephenson et al. aus dem Jahr 2009 mit einem Kollektiv von insgesamt 12.677 Patienten [117] lag die Kohortengröße in der aktuellen Literatur zwischen 436 [63] und 3.478 Patienten [106], wobei die bisher größte europäische Vergleichsstudie von Chun et al. 2.404 Teilnehmer aufwies [23]. Aufgrund der Tatsache, dass die untersuchte Kohorte, anders als in den hinzugezogenen Vergleichsarbeiten, nicht ausschließlich radikal prostatektomierte PC-Patienten urologischer Universitätskliniken aufweist sondern auch Patienten aus städtischen Häusern,

Kreiskrankenhäusern und Belegabteilungen miteinbezieht, nimmt die vorliegende Studie in Hinblick auf die nationale Repräsentativität der Ergebnisse eine Sonderstellung ein. Gleichzeitig ergeben sich aufgrund der hohen Anzahl verschiedener Operateure mit entsprechend unterschiedlicher Erfahrung jedoch auch potentielle Nachteile bezüglich der Homogenität der Operationsmethoden und der Qualität der Behandlung. Da es sich bei den meisten einbezogenen Publikationen um Single-Center-Studien hochspezialisierter Kliniken mit großen Operationsvolumina handelt [23, 56, 62, 63, 77, 100, 106], muss dieser Aspekt bei der Ergebnis-Interpretation mitberücksichtigt werden.

Das für das untersuchte Kollektiv ermittelte mediane Alter bei Diagnose liegt mit 64,9 Jahren nur knapp oberhalb der mit Werten zwischen 58,2 und 64 Jahren angegebenen Altersmediane vergleichbarer Studien [23, 56, 62, 63, 77, 100, 106, 117]. Der Hauptgrund hierfür liegt vermutlich in dem vergleichsweise niedrigen Anteil PSA-gescreenter Männer in Deutschland. Während beispielsweise in den USA im Schnitt bei etwa 52% der Männer im Alter zwischen 50 und 75 Jahren ein PSA-Screening erfolgt, beträgt der Anteil an PSA-Untersuchungen bei den ca. 18% der Männer, welche eine Krebsvorsorgeuntersuchung durchführen lassen [104] in Deutschland lediglich 43% [60]. Folglich werden Prostatakarzinome hierzulande häufiger zu einem etwas späteren Zeitpunkt diagnostiziert.

Bei einer maximalem Beobachtungszeit von knapp über 26 Jahren und einem medianen Follow-up von 6,4 Jahren befand sich die vorliegende Arbeit bezüglich der Beobachtungsdauer im Bereich relevanter Publikationen [23, 56, 62, 63, 77, 100, 106, 117]. Mit einem maximalen Beobachtungszeitraum von 40,5 Jahren [100] betrug das mediane Follow-up in der herangezogenen Literatur zwischen 2,1 Jahren [23] und 11,4 Jahren [100], wobei Studien mit einem vergleichsweise kurzen Follow-up (10-Jahres Überlebensraten oder weniger) [23, 62, 106] das biochemisch-rezidivfreie bzw. progressfreie Überleben als primären Endpunkt definierten. Publikationen mit einem ausreichend langen Beobachtungszeitraum (15-Jahres Überlebensraten oder mehr) [56, 63, 77, 100, 117] hingegen untersuchen, wie in der vorliegenden Dissertation, neben dem progressfreien- auch das karzinomspezifische Überleben der Patienten.

Bei den zu Vergleichszwecken herangezogenen Arbeiten berücksichtigten Nordamerikanische Studien Patientenkollektive, die sowohl vor als auch nach der flächendeckenden Einführung der PSA-Bestimmung Ende der 1980er Jahre (vor 1989) radikal prostatektomiert wurden [56, 62, 77, 100, 106, 117]. Die europäischen

Vergleichsarbeiten [23, 63] einschließlich der vorliegenden Arbeit hingegen betrachten ausnahmslos Patienten, die sich in der PSA-Ära (nach 1989) einer PC-bedingten RPE unterzogen haben.

In dem vorliegenden Kollektiv wiesen mehr als die Hälfte (65,8%) der Patienten lokal begrenzte Prostatakarzinome ($\leq pT2c$) auf. Dies entspricht den Angaben der meisten Publikationen [23, 56, 62, 77, 100, 106]. Hier lag der Anteil lokal begrenzter Prostatakarzinome zwischen 51% [56] und 68% [106]. Da ein Großteil des von Porter et al. [100] untersuchten Kollektivs vor der flächendeckenden Einführung der PSA-Diagnostik in einem Zeitraum zwischen 1954 und 1994 operiert wurde, lässt sich bei diesem Patientengut der vergleichsweise niedrige Prozentsatz lokal begrenzter Prostatakarzinome (54,7%), am ehesten auf die fehlende PSA-bedingte Migration der Tumorstadien in Richtung lokalbegrenzter Karzinome zurückführen [90, 91]. Dass das Kollektiv von Isbarn et al. [63] trotz bereits eingeführter PSA-Diagnostik (OP-Zeitraum 1992-1997) mit 41,7% den niedrigsten Anteil lokal begrenzter Prostatakarzinome aller Vergleichsstudien aufweist, begründet sich vermutlich in den angewandten Selektionskriterien. So wurden Patienten mit neoadjuvanter Therapie und den damit einhergehenden nachteiligen Karzinommerkmalen, wie etwa einem höheren Tumorstadium, bei dieser Studie miteingeschlossen, was auch der hohe mediane PSA-Wert von 9.1 ng/ml vermuten lässt.

Bezüglich der Verteilung des im Ektomiepräparat erfassten GS, konnte bei 49,8% der Patienten im vorliegenden Kollektiv ein GS ≤ 6 , bei 36,9% ein GS 7 und bei 13,3% einen GS 8-10 festgestellt werden. Damit weist die untersuchte Kohorte insgesamt einen etwas höheren Differenzierungsgrad auf als die meisten nordamerikanischen Kollektive. Mit Ausnahme der Studie von Lewinshtein et al. (GS ≤ 6 : 49,7%, GS 7: 33,7% GS 8-10:16,6%) [77] liegt hier die Verteilung zwischen 62-73%, 22,6-31% und 2,1-8,4% für einen GS ≤ 6 , 7 und ≥ 8 [56, 62, 100, 106]. Eine von Chun et al. [23] untersuchte europäische Kohorte hingegen zeigt hinsichtlich des erfassten GSs mit 55,4% einen ähnlich hohen Anteil mäßig bis schlecht differenzierter Prostatakarzinome (GS 7-10) wie die Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit. (GS 7-10: 50,2%). Der im Vergleich zu europäischen Kohorten durchschnittlich etwas niedrigere GS bei nordamerikanischen Kollektiven erklärt sich unter anderem dadurch, dass der Anteil PSA-gescreenter Männer in den USA deutlich höher ist als in Europa [60]. Infolgedessen werden Prostatakarzinome häufiger in einem frühen Stadium mit einem entsprechend niedrigen GS diagnostiziert [119]. Die erhöhte Screening-Bereitschaft in den USA hat demnach

auch zur Folge, dass nordamerikanische Kollektive bei Diagnose zumeist niedrigere PSA-Werte aufweisen als entsprechende europäische Kohorten. Verglichen mit dem in der vorliegenden Arbeit ermittelten medianen PSA-Wert von 8,0ng/ml und den entsprechenden Werten der beiden europäischen Kollektive (7,0 ng/ml [23] bzw. 9,1 ng/ml [63], liegt der mediane PSA-Spiegel bei Diagnose in relevanten amerikanischen Studien mit Werten zwischen 6,2 - 6,8 ng/ml [62, 77, 106, 117] etwas niedriger.

Der Anteil R1-resezierter Patienten betrug in den Vergleichsarbeiten zwischen 10% und 40,6% [23, 56, 62, 63, 77, 100, 106]. Mit 24,5% liegt der für die vorliegende Studie erfasste prozentuale Anteil positiver Schnittränder bei Patienten mit bekanntem R-Status demnach im Bereich relevanter Publikationen. Auch der Anteil an Lymphknotenmetastasen (N1) entspricht mit 7,6% in etwa den Angaben der zu Vergleichszwecken herangezogenen Literatur. Der N1-Anteil lag hier zwischen 3,7% und 7,1% [23, 56, 62, 63, 106].

4.2 Progressfreies Überleben

Die kumulative Progresswahrscheinlichkeit nach einer RPE wird in der Literatur mit durchschnittlich 25% angegeben [6, 57, 75]. Mit Werten zwischen 14,7% und 39,7% weichen die kumulativen Progressraten der Vergleichskollektive jedoch zum Teil deutlich von diesem Referenzwert ab [23, 56, 62, 63, 77, 100, 106]. Diese Varianz ist dabei unter anderem auf die uneinheitlichen PSA-Grenzwerte für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs zurückzuführen. Während beispielsweise Han et al. [56] und Roehl et al. [106], entsprechend der internationalen Vorgaben einen postoperativen PSA-Wert von $>0,2\text{ng/ml}$ als Cut-off definierten, werteten andere Veröffentlichungen einen PSA-Wert $>0,4\text{ ng/ml}$ [62] oder $>0,1\text{ng/ml}$ [23, 63, 77, 100] als biochemisches Rezidiv. Entsprechend des angebenen PSA-Wert Cut-offs, lag die kumulative Progressrate in Vergleichsarbeiten mit einem PSA-Grenzwert von $>0,1\text{ng/mg}$ bei 20,6%-39,7% [23, 63, 77, 100], in Publikationen mit einem PSA-Grenzwert von $>0,2\text{ng/ml}$ bei 17% [56] bzw. 18% [106] und bei der Studie von Hull et al. mit einem PSA-Wert Cut-off von $>0,4\text{ng/ml}$ bei 14,7% [62]. In der vorliegenden Arbeit beträgt der Gesamtanteil von Patienten die innerhalb des Beobachtungszeitraums einen Progress im Sinne eines biochemischen Rezidivs (postoperativer PSA-Anstieg $>0,2\text{ng/ml}$) aufzeigten 31,8%. Vergleicht man diesen Wert mit dem des Kollektivs der Studie von Han et al., welches trotz eines vergleichbaren mittleren

Beobachtungszeitraumes von 6,3 Jahren sowie eines identischen PSA-Grenzwertes von $>0,2\text{ng/ml}$ eine kumulative Progressrate von nur 17% aufweist [56], liegt die Vermutung nahe, dass Faktoren wie etwa der relativ hohe Anteil schlecht differenzierter Karzinome (GS 8-10 13,4%) oder die mit 24,4% vergleichsweise hohe Rate positiver Schnittränder im vorliegenden Kollektiv die höhere Gesamt-Progressrate verantwortlich sind. Um jedoch das tatsächliche prognostische Gewicht bestimmter Karzinom- und Patientenmerkmale auf das progressfreie Überleben realistischer einschätzen zu können, ist es notwendig die jeweiligen Ergebnisse für diese und weitere potentielle Prognosefaktoren gesondert zu interpretieren.

Betrachtet man die 10- und 15-Jahresraten für das progressfreie Überleben in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei Diagnose, so lässt sich im vorliegenden Kollektiv im Schnitt eine geringfügige Zunahme der Progresswahrscheinlichkeit mit steigendem Alter erkennen. So beträgt beispielsweise die progressfreie Überlebensrate 10 Jahre nach RPE bei Patienten mit einem Diagnosealter von ≤ 55 Jahre 61%, während nach dem selben Zeitraum 53% der Patienten mit einem Diagnosealter >75 Jahre progressfrei bleiben ($p=0,01$). Auch das Kollektiv der Vergleichsstudie von Roehl et al. ($n=3.478$, PSA-Grenzwert für Rezidiv: $>0,2\text{ng/ml}$) zeigt nach einem mittleren Follow-up von 5,4 Jahren einen vergleichbaren Trend. Mit einer 10-Jahres progressfreien Überlebensrate von 76% bei Patienten mit einem Diagnosealter zwischen 41-50 Jahren, 71% im Alter zwischen 51-60 Jahren, 66% im Alter zwischen 61-70 Jahren und 63% bei Patienten im Alter >70 Jahre, lässt sich auch hier ein Anstieg der Progresswahrscheinlichkeit mit steigendem Diagnosealter beobachten ($p<0,001$) [106]. Die im direkten Vergleich etwas höhere progressfreie Überlebensrate bei Roehl et al. lässt sich zum einen durch die unterschiedliche altersspezifische Stratifizierung der Kollektive und zu anderen durch den niedrigeren medianen PSA-Wert ($6,2\text{ng/ml}$ vs. $8,0\text{ng/ml}$) erklären. Bezüglich der altersbedingten Zunahme der Progresswahrscheinlichkeit könnte eine Begründung die studiengestützte Beobachtung sein, dass jüngere PC-Patienten im Mittel niedrigere GSs sowie geringere Raten extraprostatatischen Wachstums und positiver Schnittränder aufweisen als ältere Patienten [49, 82, 111]. Trotz dieser Erkenntnis existiert in der Literatur eine widersprüchliche Datenlage hinsichtlich des tatsächlichen prognostischen Stellenwertes des Diagnosealters in Bezug auf das progressfreie Überleben. Vergleicht man beispielsweise die entsprechenden Studien von Siddiqui et al.[111] und Freedland et al.[49], so kamen nur Freedland et al. zu dem Ergebnis, dass jüngere Patienten eine höhere Progresswahrscheinlichkeit

aufweisen als ältere Patienten. Siddiqui et al. hingegen konnten keinen direkten Zusammenhang zwischen Diagnosealter und onkologischem Outcome feststellen. Die Tatsache, dass sowohl in dem Kollektiv von Siddiqui et al. als auch in der Kollektiv von Freedland et al. pathologische Malignitätsmerkmale (z.B. GS, pT-Stadium, PSA bei Diagnose) bei jüngeren Patienten in Relation zu den älteren Studienteilnehmer signifikant geringer ausgeprägt waren, lässt jedoch vermuten, dass das Alter der Patienten zumindest ein Indiz für das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit bestimmter prognostisch nachteiliger Karzinommerkmale ist [82]. Diese These wird auch von den Ergebnissen der Studie von Roehl et al. unterstützt da sich hier das Patientenalter zwar als modifizierender Faktor ($p < 0,001$), jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor ($p = 0,38$) für das progressfreie Überleben darstellt [106].

Im vorliegenden Kollektiv lag die progressfreie Überlebensrate 10 Jahre nach RPE bei einem präoperativen PSA-Wert ≤ 4 ng/ml bei 75%, bei PSA-Werten zwischen $>4 - \leq 10$ ng/ml bei 65%, bei PSA-Werten zwischen $>10 - \leq 20$ ng/ml bei 50% und bei PSA-Werten >20 ng/ml bei 39%. Damit weisen die Patienten im untersuchten Kollektiv im Vergleich zu anderen relevanten Publikation insgesamt eine etwas höhere Progresswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom PSA-Wert bei Diagnose auf. In einer Single-Center Studie mit 2.404 Patienten konnte Han et al. bei gleicher PSA-Wert Stratifizierung und einem identischen PSA-Grenzwert ($>0,2$ ng/ml) progressfreie 10 Jahres-Raten von 91%, 79%, 57% und 48% aufweisen [56]. Die 10 Jahres-progressfreie-Überlebensrate im Kollektiv von Hull et al. betrug bei einem präoperativen PSA-Werte ≤ 4 ng/ml 89%, bei PSA-Wert zwischen $>4 - \leq 10$ ng/ml 84%, bei PSA-Werten zwischen $>10 - \leq 20$ ng/ml 69%, und bei Werten zwischen $>20 - 50$ ng/ml 46% [62]. Während die deutlich niedrigeren Progressraten in der Studie von Hull et al. mit großer Wahrscheinlichkeit dem höheren PSA-Wert Cut-off von $>0,4$ ng/ml zuzurechnen sind, lässt sich die niedrigere Progresswahrscheinlichkeit im Kollektiv von Han et al vermutlich auf den niedrigeren Anteil mäßig bis schlecht differenzierter Prostatakarzinome (GS 7-10 38% vs. 50,5% im vorliegenden Kollektiv) und den geringeren Prozentsatz an positiven Schnitträndern (R1-Status 10% vs. 24,4% im vorliegenden Kollektiv) zurückführen. Das Ergebnis der uni- und multivariaten Analyse deckt sich jedoch mit den entsprechenden Resultaten der Vergleichsstudien. Wie in der vorliegenden Arbeit stellte hier der PSA-Wert bei Diagnose sowohl einen signifikanten modifizierenden Faktor [23, 56, 62, 63, 106] als auch einen unabhängigen Prädiktor für das progressfreie Überleben dar [23, 63, 106].

Sowohl die vorliegende Arbeit als auch die relevanten Vergleichsarbeiten [23, 56, 62, 63, 106] identifizierten das pathologische Tumorstadium als einen unabhängigen prognostischen Faktor für das progressfreie Überleben. Um den Einfluss des Ausmaßes der mikro- und makroskopischen Tumorausdehnung auf das progressfreie Langzeitoutcome im untersuchten Kollektiv möglichst genau beurteilen zu können, wurden die Prostatakarzinome entsprechend des Staging Systems der UICC von 2002 in die Untergruppen \leq pT2, pT3a, pT3b und pT4 eingeteilt. Im 10. postoperativen Jahr lag die progressfreie Überlebensrate bei Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen (\leq pT2c) bei 68%, im Fall einer extraprostatatischen Tumorausdehnung ohne Samenblaseninfiltration (pT3a) bei 49%, bei zusätzlicher Samenblaseninvasion (pT3b) bei 34% und bei Infiltration von Nachbarorgane (pT4) bei 39%. Stell man diese Ergebnisse den entsprechenden 10-Jahresraten der Vergleichsarbeiten gegenüber, so zeigt sich auch hier eine Zunahme der Progresswahrscheinlichkeit mit steigendem Tumorstadium. So wiesen beispielsweise in dem Kollektiv von Hull et al. Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen eine 10-jahres progressfreie Überlebensrate von 92% auf, während nur 71% der Patienten mit extraprostatatischen Tumoranteilen und gerademal 37% der Patienten mit Samenblaseninvasion nach 10 Jahren progressfrei blieben [62]. Gerade bei einem isolierten Vergleich der 10-Jahres progressfreien Überlebensraten der Studienteilnehmer mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen fällt jedoch auf, dass die progressfreien Überlebensraten, mit Werten zwischen 79% und 93%, in den Vergleichskollektiven [56, 62, 63, 106] tendenziell höher sind als in der vorliegenden Kohorte. Eine Erklärung hierfür könnte der Umstand sein dass, anders als in der vorliegenden Arbeit, die Kollektive der Vergleichsstudien ausschließlich an Universitätskliniken operiert wurden. Die erwartungsgemäß höheren Operationsvolumina dieser Kompetenzzentren und die damit einhergehende größere Erfahrung der Operateure, lässt bei den Patienten der Vergleichskollektive ein etwas besseres onkologisches Outcome erwarten. Als einzige der zu vergleichszwecken herangezogene Publikation, weist die 2010 veröffentlichte europäische Studie von Isbarn et al. zusätzlich Überlebensraten für Patienten mit pT4 Tumoren auf. Auch hier sank die progressfreie Überlebensrate mit steigendem Tumorstadium (10-Jahresrate für das progressfreie Überleben \leq pT2: 87%, pT3a: 53%, pT3b: 28%, pT4: 6%). Während jedoch im vorliegenden Kollektiv Patienten mit Samenblaseninvasion (pT3b) und Patienten mit Nachbarorgan-infiltrierenden Prostatakarzinomen (pT4) eine vergleichbare Progressrate aufweisen, zeigten in dem Kollektiv von Isbarn et al.

Patienten mit einem pT4 Tumor eine deutlich höhere Progresswahrscheinlichkeit als Patienten mit einem Tumorstadium pT3b. In Anbetracht der Erkenntnis, dass eine adjuvante Therapie bei nachteiligen pathologischen Tumormerkmalen die Progresswahrscheinlichkeit reduziert [123] liegt die Vermutung nahe, dass die vergleichsweise niedrige progressfreie Überlebensrate von Patienten mit einem pT4 Tumor im Kollektiv von Isbarn et al. auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass (anders als in der vorliegenden Studie) Patienten mit adjuvanter Therapie ausgeschlossen wurden. Diese Annahme wird auch durch die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse gestützt. Während das HR in der vorliegenden Studie bei einem pT3a Tumor im Vergleich zu einem Tumorstadium \leq pT2c noch bei ca. 1,06 liegt, sinkt das Risiko für einen Progress bei einem pT3b Tumor verglichen mit einem Tumorstadium \leq pT2c um ca. das 0,89-fache und beträgt bei einem pT4 vs. \leq pT2c Stadium dann nur noch das 0,77-fache ($p < 0,001$). Demgegenüber nimmt das Risiko für einen Progress (HR) im Kollektiv von Isbarn et al. mit fortschreitendem Tumorstadium kontinuierlich zu und beträgt, verglichen mit Patienten mit einem Tumorstadium \leq pT2c, bei einem pT3a Tumor ca. 2,3, bei einem pT3b Tumor etwa 4,0 und bei einem Stadium pT4 knapp 8,5 ($p < 0,001$).

Neben dem T-Stadium evaluiert die vorliegende Studie als separates Karzinommerkmal auch den prognostischen Einfluss eines organüberschreitenden bzw. organbegrenzten Tumorwachstums auf das progressfreie Überleben. Hierzu wurden die Prostatakarzinome entsprechend des pT-, N- und M-Stadiums in organbegrenzte (\leq pT2c, pN0, M0) und organüberschreitende (\geq pT3a und/oder pN+ und/oder M+) Karzinome eingeteilt. Mit 43% lag die 10-Jahres progressfreie Überlebensrate bei Patienten mit organüberschreitendem Tumorbefall deutlich unter der entsprechenden Überlebensrate von Patienten mit organbegrenzten Prostatakarzinomen (68%). Auch in dem Kollektiv von Hull et al. wiesen Patienten mit organüberschreitenden Prostatakarzinomen 10 Jahre nach RPE eine deutlich niedrigere progressfreie Überlebensrate auf als Patienten mit organbegrenzten Karzinomen (52% vs. 82%), wobei hier die im Schnitt etwas höheren Überlebensraten vermutlich auf den größeren Anteil vorteilhafter Karzinommerkmale (medianer PSA-Wert 6,8ng/ml, GS \leq 6 Anteil 73,1%) zurückzuführen sind [62]. In der univariaten Regressionsanalyse der vorliegenden Studie zeigte, dass Patienten mit organüberschreitenden Prostatakarzinomen im Beobachtungszeitraum ein etwa 2,4-fach höheres Progressrisiko aufwiesen als Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum ($p < 0,001$). In der multivariaten Analyse stellte das Vorhandensein

eines organüberschreitenden Tumorwachstums jedoch keinen unabhängigen Prädiktor für das progressfreie Überleben dar ($p > 0,05$). In Anbetracht der hohen prognostischen Relevanz der für diese Einteilung der Prostatakarzinome notwendigen Kategorisierungskriterien (T-Stadium, N-Stadium) und der Tatsache, dass das organüberschreitende Tumorwachstum in der vorliegenden Studie einen für das karzinomspezifische Überleben unabhängigen Prognosefaktor darstellt (siehe 4.3), lässt sich allerdings vermuten, dass das fehlende Signifikanzniveau in der multivariaten Regressionsanalyse auf den größeren Einfluss der adjuvanten Therapie zurückzuführen ist.

Der Lymphknotenstatus stellt sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in den Vergleichsarbeiten einen relevanten Modulator und unabhängigen Prognosefaktor für das progressfreie Überleben dar [23, 62, 63, 106]. So lag die 10-Jahres-Rate für das progressfreie Überleben bei negativem (pN0) oder unbekanntem Lymphknoten-Status (Nx) im untersuchten Kollektiv mit 60% bzw. 69% mehr als doppelt so hoch als bei einem pN1-Status (29%). Mit 10-Jahres-progressfreien- Überlebensraten zwischen 7,4% und 12% [56, 62, 63, 106] zeigten Patienten mit pN1-Status in den Vergleichskollektiven jedoch eine bedeutend höhere Progresswahrscheinlichkeit als in der untersuchten Kohorte. Eine möglich Erklärung hierfür könnten Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl intraoperativ entfernter Lymphknoten sein. In Analogie zu den Ergebnissen vorliegender Studie, zeigten Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus (pNx) in der Veröffentlichung von Isbarn et al. 10 Jahre nach RPE tendenziell eine höhere progressfreie Überlebensrate als Patienten mit einem pathologisch bestätigten N0- Status (pNx: 51%, pN0: 48%) [63]. Diese Tendenz ist auf die prognostisch vorteilhaften karzinomspezifischen Eigenschaften zurückzuführen die ein Patient bzw. ein Prostatakarzinom aufweisen muss (klinisches Tumorstadium cT1c, PSA-Wert $< 10 \text{ ng/ml}$, bioptischen GS ≤ 6), damit von einer Lymphadenektomie grundsätzlich abgesehen werden kann [138]. Somit stützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie und der Studie von Isbarn et al., die deklarierten Grenzwerte für die standardmäßige Durchführung einer Lymphadenektomie.

Der Nachweis positiver Schnittränder (R1-Status) erhöhte im Beobachtungszeitraum die Progresswahrscheinlichkeit im untersuchten Kollektiv signifikant ($p < 0,001$). So lag in der vorliegenden Arbeit die 10-Jahresrate für das progressfreie Überleben bei einem R1-Status mit 43% deutlich unterhalb der entsprechenden 10-Jahres-Rate von Patienten mit R0-Status (67%). Ein ähnlicher Trend zeigte sich auch in den

Kollektiven der Vergleichsstudien. Mit 36,4% wiesen Patienten mit einem R1-Status in dem Kollektiv von Hull et al. im Vergleich zu Patienten mit R0-Status nach 10 Jahren eine mehr als doppelt so niedrige progressfreie Überlebensrate auf ($p < 0,0001$) [62]. Der prognostische Stellenwert positiver Resektionsränder wird in der Studie von Hull et al. zusätzlich durch das Ergebnis der multivariaten Analyse unterstrichen, wonach das relative Risiko (RR) für einen Progress nach RPE, unabhängig von anderen klinischen und pathologischen Karzinommerkmalen (bioptisch gesicherter GS, pathologischer GS PSA bei Diagnose, klinisches T-Stadium, extraprostatiche Tumorausdehnung, Samenblaseninvasion und Lymphknotenstatus) bei Patienten mit R1-Status etwa 4,4 mal höher ist als bei Patienten mit negativen Schnitträndern ($p < 0,0001$). In der Vergleichsstudie von Isbarn et al. zeigten Patienten mit negativen Schnitträndern im 10. postoperativen Jahr eine progressfreie Überlebensrate von 68%, wohingegen nur 24% der Patienten mit R0-Status Rezidiv-frei blieben ($p < 0,001$) [63]. Diese vergleichsweise hohe Rezidivrate ist jedoch zum einen dem hohen Anteil prognostisch nachteiliger Karzinommerkmale (GS \geq 7: 68,9%, Tumorstadium \geq pT3a: 58,3%, medianer PSA: 9,1ng/ml) und zum anderen dem Ausbleiben adjuvanter Therapiemaßnahmen zuzurechnen. Aufgrund eines zu hohen Prozentsatzes an Missings, war es aus statistischen Gründen nicht möglich den R-Status in die Regressionsanalyse der vorliegenden Studie miteinzubeziehen. Eine konkrete Aussage über die tatsächliche prognostische Relevanz positiver Resektionsränder konnte daher nicht getroffen werden. Allerdings lassen die mittels deskriptiver Statistik erhobenen niedrigen progressfreien Überlebensraten und die Tatsache, dass das Vorhandensein positiver Schnittränder in allen relevanten Vergleichsstudien [23, 62, 63] sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss hatte vermuten, dass auch im untersuchten Kollektiv der R-Status einen bedeutenden Prädiktor für das progressfreie Überleben darstellt.

In der Literatur gilt der GS als einer der wichtigsten Prognosefaktoren für das postoperative Outcome [85]. In der vorliegenden Arbeit nahm die progressfreie Überlebensrate bereits kurz nach der RPE mit steigendem GS deutlich ab und lag 10 Jahre nach der Operation bei einem GS 2-6 bei 72%, bei einem GS 7a bei 55%, bei einem GS 7b bei 46% und ab einem GS \geq 8 bei 30% ($p < 0,001$). Vergleichbare Ergebnisse präsentieren sich in der herangezogenen Literatur. So betrug die progressfreie Überlebensrate in dem Kollektiv von Roehl et al. bei einem GS 2-6 im 10. postoperativen Jahr 77%, bei einem GS 7a 64%, bei einem GS 7b 50% und ab

einem GS ≥ 8 32% ($p < 0,001$) [106]. Die bedeutende prognostische Relevanz des dominanten Differenzierungsmusters bei einem GS 7 (3+4=GS 7a oder 4+3=GS 7b) zeigte sich auch in der Studie von Han et al und Isbarn et al. Hier lag die 10-Jahresrate für das progressfreie Überleben bei einem GS 7b mit 33% [56] bzw. 21% [63] jeweils auf dem Niveau von Patienten mit einem GS ≥ 8 (GS 7b vs. GS ≥ 8 : $p > 0,05$) und damit signifikant unterhalb der mit 60% [56] bzw. 58% [63] angegebenen 10-Jahres progressfreien Überlebensrate von Patienten mit einem GS 7a (GS 7a vs. GS 7b: $p < 0,001$). Sowohl die vorliegende Arbeit als auch die zu Vergleichszwecken herangezogenen Publikationen [23, 56, 62, 63, 106] identifizierten den GS als einen signifikanten Modulator und unabhängigen Prädiktor für das progressfreie Überleben. Während in der vorliegenden Studie die mittels multivariater Regressionsanalyse ermittelte Progresswahrscheinlichkeit unabhängig vom Differenzierungsgrad ab einem GS $\geq 7a$ verglichen mit einem GS 2-6 auf etwa das 1,3-fache anstieg ($p < 0,001$), zeigten sich im Kollektiv von Isbarn et al. mit fortschreitendem Differenzierungsgrad unterschiedliche HRs. Verglichen mit einem GS ≤ 6 , nahm das Risiko für einen Progress in der multivariaten Regressionsanalyse von Isbarn et al bei einem GS 7a um etwa das 2,9-fache, bei einem GS 7b um ca. das 6,4-fache, und ab einem GS ≥ 8 um das 4,7-fache zu [63]. Ein Grund für die unterschiedlichen HRs in der Studie von Isbarn et al. könnte der Umstand sein, dass die neoadjuvante Therapie als Prognosefaktor in die Regressionsanalyse miteinbezogen wurde. Da gerade bei Patienten mit nachteiligen Karzinommerkmalen, wie etwa einem hohen Differenzierungsgrad, eine neoadjuvante Therapie Anwendung findet, könnte dies den im Vergleich zum GS 7b niedrigeren HR bei Patienten mit einem GS ≥ 8 erklären. Die einheitliche Progresswahrscheinlichkeit in der vorliegenden Studie ist ggf. auf die Integration der adjuvanten Therapiemaßnahmen in die multivariate Regressionsanalyse zurückzuführen, wodurch das HR bei Patienten mit einem höheren GS sank. Vergleichsstudien in deren Regressionsanalysen ergänzende Therapiemaßnahmen keine Berücksichtigung fanden, hingegen zeigten einen Anstieg des RRs für ein biochemisches Rezidiv mit fortschreitendem Differenzierungsgrad [23, 56].

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Studie und der zu Vergleichszwecken herangezogenen Literatur zeigt sich, dass die untersuchten patienten- und karzinomspezifischen Merkmale allesamt prognostisch relevante Faktoren für das progressfreie Überleben nach RPE darstellen. In Anbetracht der Erkenntnis, dass nach der Diagnose eines biochemischen Rezidivs das Risiko für

einen PC-bedingten Tod genauso hoch ist wie das Risiko an einer karzinomunabhängigen Ursache zu versterben [6], gilt es jedoch zu beachten, dass sich das tatsächliche PC-spezifische Outcome mit dem progressfreien Überleben als Endpunkt nur unzureichend abschätzen lässt [117]. Um jedoch angemessene Daten bezüglich des karzinomspezifischen Outcomes zu erhalten bedarf es eines großen Kollektivs und eines ausreichend langen Follow-ups. Anders als US-amerikanische Studien, welche aufgrund vorhandener zentraler Krebsregister Zugriff auf umfangreiche nationale Datenmengen haben, bedingt das Fehlen solch einer zentralen Datenbank in Deutschland, dass hierzulande nur wenige aussagekräftige Studien zum karzinomspezifischen Überleben nach RPE existieren. Mit einem Kollektiv von über 9.200 Patienten und einem maximalen Beobachtungszeitraum von 26 Jahren, lieferte die vorliegende Arbeit jedoch die notwendigen Voraussetzungen um auch das karzinomspezifische Überleben eines europäischen Kollektivs zu evaluieren.

4.3 Karzinomspezifisches Überleben

Mit einer kumulativen 10-Jahresrate von ca. 95% (95%KI: 93,8;95,4) und einer entsprechenden 15-Jahresrate von etwa 85% (95%KI: 81,2;87,4), wies das untersuchte Kollektiv vergleichbare karzinomspezifische Überlebensraten auf wie Kollektive relevanter Veröffentlichungen. Hier betrug die kumulative 10-Jahresrate für das karzinomspezifische Überleben zwischen 94% und 98% [56, 62, 63, 77, 100, 106] und die kumulative 15-Jahresrate zwischen 87% und 91% [56, 77, 100, 117]. Der prozentuale Anteil PC-assoziiierter Todesfälle lag bei den entsprechenden Vergleichskollektiven [62, 63, 77, 100, 106, 117] zwischen 1.1% [62] und 7.1% [63]. Damit verstarben in den entsprechenden Publikationen mit Ausnahme der Arbeit von Stephenson et al. (215 PC-assoziierte Todesfälle, 2% des Gesamtkollektivs) bis zur Datenanalyse nur zwischen 11 bis maximal 50 Patienten an den direkten Folgen ihrer PC-Erkrankung [23, 56, 62, 63, 77, 100, 106]. Mit 268 PC-assoziierten Todesfällen (2,9% des Gesamtkollektivs) bei vorhandenen 15-Jahres Überlebensraten, birgt die vorliegende Arbeit somit das Potential, eine gewichtige Aussage in Hinblick auf das karzinomspezifische Überleben nach RPE zu treffen. Das Alter der Patienten bei Diagnose hatte keinen Einfluss auf das karzinomspezifische Outcome des untersuchten Kollektivs. So zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den karzinomspezifischen Überlebensraten der

einzelnen Altersgruppen innerhalb des Beobachtungszeitraums ($p=0,721$). Auch in der multivariaten Analyse erreichte das Diagnosealter der Patienten als prognostisches Patientenmerkmal keine statistische Signifikanz ($p>0,05$). Damit entspricht das Ergebnis der vorliegenden Studie dem der Vergleichsarbeiten. Bei einem medianen Follow-up von 11,4 Jahren konnte auch im Kollektiv von Porter et al. kein signifikanter Unterschied in den karzinomspezifischen Überlebensraten der Patienten in Abhängigkeit vom Diagnosealter (43-59 Jahre, 60-64 Jahre, 65-68 Jahre und 69-78 Jahre) festgestellt werden ($p>0,05$) [100]. Zusätzlich stellte das Patientenalter bei Diagnose weder in der uni- [77, 100] noch in der multivariaten [100] Regressionsanalyse der herangezogenen Literatur einen signifikanten Prognosefaktor für das karzinomspezifische Überleben dar ($p>0,05$).

Die karzinomspezifische Überlebensrate betrug im vorliegenden Kollektiv bei einem präoperativen PSA-Wert von $\leq 4\text{ng/ml}$ im 15. postoperativen Jahr 90%, bei einem PSA-Wert zwischen $>4-\leq 10\text{ng/ml}$ 88%, bei PSA-Werten zwischen $>10-\leq 20\text{ng/ml}$ 84% und bei PSA-Werten $>20\text{ng/ml}$ 76% ($p<0,001$). Mit 15-Jahresraten von 96% bei einem PSA-Wert bei Diagnose von $<4\text{ng/ml}$, 91% bei einem PSA-Wert $\geq 4-\leq 10\text{ng/ml}$, 89% bei einem PSA-Wert $>10-\leq 20\text{ng/ml}$ und 78% bei einem PSA-Wert $>20-50\text{ng/ml}$, zeigte das Kollektiv von Stephenson et al. ($n=12.677$) vergleichbare karzinomspezifische Überlebensraten [117]. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass besonders Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von $>20\text{ng/ml}$ (bzw. $>20-50\text{ng/ml}$) im Vergleich zu Patienten mit einem PSA-Spiegel $\leq 20\text{ng/ml}$, 15 Jahre nach RPE eine erkennbar niedrigere karzinomspezifische Überlebensrate aufweisen (76-78% vs. 84-96%). In der vorliegenden Studie wird dies durch die mit Hilfe der univariaten Regressionsanalyse ermittelten HRs verdeutlicht. Während bei Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert $>10-\leq 20\text{ng/ml}$ das karzinomspezifische Mortalitätsrisiko gegenüber Patienten mit einem PSA-Wert $\leq 4\text{ng/ml}$ um etwa das 1,9-fache stieg, nahm das Risiko bei Patienten mit einem PSA-Wert $>20\text{ng/ml}$ um das 3,4-fache zu ($p<0,001$). Betrachtet man die Resultate der multivariaten Regressionsanalyse, so stellt der PSA-Wert bei Diagnose im vorliegenden Kollektiv jedoch keinen unabhängigen Prädiktor für das karzinomspezifische Outcome dar ($p>0,05$). In den Vergleichsstudien hingegen konnte der präoperative PSA-Wert auch als ein unabhängiger Prognosefaktor für das karzinomspezifische Überleben identifiziert werden [77, 117]. Diese Diskrepanz ist jedoch möglicherweise auf die Integration adjuvanter Therapiemaßnahmen in die multivariate Regressionsanalyse

der vorliegenden Studie zurückzuführen, da dies eine Reduktion des prognostischen Gewichts des präoperativen PSA-Wertes zur Folge haben könnte.

Bezüglich des pathologischen Tumorstadiums lag die 15-Jahresrate für das karzinomspezifische Überleben bei Patienten mit einem Tumorstadium \leq pT2c bei 90%, bei Patienten mit pT3a Stadium bei 82%, bei einem pT3b Tumor bei 67% und bei einem pT4 Stadium bei 69% ($p < 0,001$). Damit wiesen Patienten mit einem pT4 oder pT3b Stadium insgesamt deutlich niedrigere karzinomspezifische Überlebensraten auf (pT3b/pT4 67-69%) als Patienten mit einem Tumorstadium pT3a (82%) oder \leq pT2c (90%). In dem Kollektiv von Isbarn et al. betrug die karzinomspezifische Überlebensrate bei einem Tumorstadium \leq pT2c im 10. postoperativen Jahr 98%, bei einem Stadium pT3a 96%, bei einem Stadium pT3b 85% und bei einem pT4 Tumor 72% [63]. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Hier lag die 10-Jahresrate für das karzinomspezifische Überleben bei Patienten mit einem Tumorstadium \leq pT2c bei 98%, bei Patienten mit einem Tumorstadium pT3a bei 93%, bei einem Stadium pT3b Tumor bei 83% und bei einem pT4 Stadium bei 81%. Ähnlich wie im vorliegenden Kollektiv zeigte sich auch im Kollektiv von Isbarn et al. im Verlauf ein deutlicher Unterschied zwischen den karzinomspezifischen Überlebensraten von Patienten mit den Tumorstadien \leq pT2c, pT3a oder pT3b ($p = 0,048$), während Patienten mit einem pT3b oder einem pT4 Tumor vergleichbare Überlebensraten aufwiesen ($p = 0,1$) [63]. Es gilt jedoch zu beachten, dass die Kohorte von Isbarn et al. im Vergleich mit der untersuchten Kohorte einen höheren Anteil prognostisch negativer Karzinommerkmale aufwies. Hierzu zählten neben einem höheren medianen PSA-Wert von 9,1ng/ml auch ein GS ≥ 7 Anteil von 68,1%. Ein Grund, weshalb das Kollektiv von Isbarn et al. dennoch karzinomspezifische Überlebensraten aufwies die denen der vorliegenden Studie ähnelten, könnte der Umstand sein, dass die Patienten in einem hochspezialisierten Kompetenzzentrum operiert wurden. Hinsichtlich der Regressionsanalysen stellte das pathologische T-Stadium in der vorliegenden Arbeit sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Regressionsanalyse einen signifikanter Prognosefaktor für das karzinomspezifische Überleben dar ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,027$). Interessanterweise lag das HR in der multivariaten Analyse zwischen 0,31 und 0,46, was einer Abnahme des krebsspezifischen Mortalitätsrisikos entspricht. Dieses Resultat ist jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit den in die multivariate Analyse miteinbezogenen adjuvanten Therapiemaßnahmen zuzurechnen, wodurch das Risiko für einen PC-assozierten Tod in Bezug auf das jeweilige T-Stadium gesenkt wurde.

Der Zusammenhang zwischen dem karzinomspezifischen Outcome und dem Grad der Tumorausdehnung wird in der vorliegenden Arbeit durch die Studienergebnisse hinsichtlich organüberschreitender ($\geq pT3a$ und/oder $pN+$ und/oder $M+$) bzw. organbegrenzter ($\leq pT2c$, $pN0$, $M0$) Prostatakarzinome verdeutlicht. Mit 76% zeigten Patienten mit organüberschreitenden Prostatakarzinomen 15 Jahre nach RPE eine entschieden niedrigere karzinomspezifische Überlebensrate als Patienten mit organbegrenzten Prostatakarzinomen (90%, $p < 0,001$). Laut der multivariaten Regressionsanalyse wiesen Patienten mit organüberschreitenden Karzinomen ein etwa 4-fach höheres karzinomspezifisches Mortalitätsrisiko auf als Patienten mit einem organbegrenzten Tumorbefall ($p = 0,001$). Somit stellte der Nachweis eines organüberschreitenden Prostatakarzinoms sowohl einen relevanten Modulator als auch einen unabhängigen Prädiktor für das karzinomspezifische Überleben nach RPE dar.

Im vorliegenden Kollektiv hatte der Nachweis von Lymphknotenmetastasen einen bedeutenden Einfluss auf das karzinomspezifische Outcome der Patienten. So wiesen Patienten mit Lymphknotenmetastasen 10 Jahre nach RPE mit 73% eine deutlich niedrigere karzinomspezifische Überlebensrate auf als Patienten mit negativem oder unbekanntem Lymphknoten-Status (96% bzw. 97%). Im 15. postoperativen Jahr befand sich die karzinomspezifische Überlebensrate bei Lymphknotenmetastasen mit 51% noch deutlicher unter der entsprechenden Überlebensrate von Patienten mit negativem Lymphknotenstatus (89%). In der univariaten Regressionsanalyse zeigte sich, dass Patienten mit positiven Lymphknoten im direkten Vergleich ein etwa 7,6-fach höheres karzinomspezifisches Mortalitätsrisiko aufwiesen als Patienten ohne Lymphknotenmetastasen ($p < 0,001$). Dennoch stellte das Vorhandensein positiver Lymphknoten keinen unabhängigen Prädiktor für das karzinomspezifische Überleben dar ($p > 0,05$). Aus der relevanten Literatur konnten bezüglich des Lymphknotenstatus lediglich 10-Jahresraten zu Vergleichszwecken herangezogen werden. Die 10-Jahresraten für das karzinomspezifische Überleben in dem Kollektiv von Isbarn et al. entsprachen mit 95% bei einem $pN0$ -Status und 68% bei einem $pN1$ -Status [63] in etwa den Überlebensraten des vorliegenden Kollektivs. Patienten mit einem $pN1$ -Status in der Kohorte von Hull et al. hingegen, wiesen mit einer Überlebensrate von 90%, ein deutlich besseres karzinomspezifisches Outcome auf [62]. Während die geringere Überlebensrate bei Patienten mit positiven Lymphknoten in der Studie von Isbarn et al. vermutlich auf den höheren Anteil nachteiliger Karzinommerkmale zurückzuführen

ist, lässt sich die niedrigere karzinomspezifische Überlebensrate im vorliegenden Kollektiv evtl. durch Unterschiede bezüglich des Ausmaßes der Lymphadenektomie erklären. Sowohl in der Studie von Hull et al. als auch in der Studie von Isbarn et al. erhielt ein Großteil der Patienten (96% [63] -99% [62]) eine Lymphadenektomie definierten Umfangs. In der vorliegenden Studie hingegen, könnte das multizentrische Studiendesign und das hierdurch bedingte unterschiedliche Ausmaß der Lymphadenektomie dazu beigetragen haben, dass die Anzahl entfernter Lymphknoten und damit die Radikalität der Lymphadenektomie bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Schnitt geringer war als in den Vergleichsstudien. Der Nachweis positiver Schnittländer ging in der vorliegenden Studie mit einer signifikant geringeren karzinomspezifischen Überlebensrate einher ($p < 0,001$). Im 10. Postoperativen Jahr betrug die karzinomspezifische Überlebensrate bei Patienten mit R0-Status 98% und bei Patienten mit R1-Status 89%. Während sich die karzinomspezifische Überlebensrate von Patienten mit R0-Status im Verlauf kaum veränderte (15-Jahres-Überlebensrate 93%), fiel die karzinomspezifische Überlebensrate von Patienten mit R1-Status 15 Jahre nach RPE auf 79%. Mit 10-Jahresraten für das karzinomspezifische Überleben von 99% bei Patienten mit negativen Resektionsrändern und 81% bei Patienten mit positiven Resektionsrändern (R0 vs. R1 $p < 0,001$), wiesen die Studienteilnehmer in der Publikation von Isbarn et al. [63] ähnliche Überlebensraten auf wie die Studienteilnehmer im vorliegenden Kollektiv. Auch in der Studie von Porter et al., welche mit einem medianen Follow-up von 11,4 Jahren mit Abstand die längste Beobachtungszeit aller Vergleichsarbeiten aufzeigt, bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten hinsichtlich des R-Status ($p < 0,001$) [100]. Allerdings unterschieden sich die karzinomspezifischen Überlebensraten der Patienten mit R1-Status in der Studie von Porter et al. in den ersten 10 Jahren nach RPE kaum von den Überlebensraten der Patienten mit R0-Status (10-Jahresrate bei R1-Status ca. 94% bzw. bei R0-Status ca. 98%). Erst ab etwa dem 15. postoperativen Jahr zeichnete sich gegenüber Patienten mit R0-Status ein klarer Rückgang der karzinomspezifischen Überlebensraten bei Patienten mit R1-Status ab (15-Jahresrate bei R1-Status ca. 86% bzw. bei R0-Status ca. 94%). Lewinshtein et al. hingegen konnten trotz eines vergleichsweise langen medianen Follow-ups von 9,4 Jahren, im Beobachtungszeitraum keinen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensraten der Patienten in Abhängigkeit vom R-Status feststellen ($p = 0,078$) [77]. Diese Diskrepanz zwischen der Studie von

Lewinshtein et al. und Porter et al. ist jedoch vermutlich den unterschiedlich gewählten Operationszeiträumen zuzurechnen (Porter et al.: 1954-1994, Lewinshtein et al.: 1987-1997). Der Umstand, dass in dem Kollektiv von Isbarn et al., trotz eines vergleichbaren medianen Follow-ups von 10,6 Jahren, bereits nach 10 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der karzinomspezifischen Überlebensraten in Abhängigkeit vom R-Status vorliegt, ist wahrscheinlich auf den hohen Anteil nachteiliger Karzinommerkmale zurückzuführen. In Anbetracht der Erkenntnis, dass auch das Ausmaß und die Anzahl positiver Schnittränder die Prognose der Patienten beeinflussen [27, 43, 134, 135] liegt die Vermutung nahe, dass die Inhomogenität der Resektionsverfahren und der potentiell unterschiedliche Erfahrungsschatz der Operateure in der vorliegenden Arbeit die Ursachen für die, im Vergleich zur Studie von Porter et al., deutlich niedrigere karzinomspezifische 10-Jahres Überlebensrate bei positiven Schnitträndern sind. Da es aufgrund eines zu hohen Prozentsatzes an Missings aus statistischen Gründen nicht möglich war den R-Status in die Regressionsanalyse miteinzubeziehen, konnte für das vorliegende Kollektiv keine konkrete Aussage über die tatsächliche prognostische Relevanz positiver Resektionsränder getroffen werden. Betrachtet man jedoch die Ergebnisse der relevanten Literatur, so stellte hier das Vorhandensein positiver Schnittränder keinen unabhängigen Risikofaktor für einen PC-assoziierten Tod dar [77, 100].

Sowohl in der vorliegenden Studie als auch in den zu Vergleichszwecken herangezogenen Veröffentlichungen, konnte der pathologische GS als ein unabhängiger Prädiktor für das karzinomspezifische Überleben identifiziert werden [77, 100]. Das PC-spezifische Mortalitätsrisiko nahm dabei mit fortschreitendem Differenzierungsgrad kontinuierlich zu, wobei besonders Patienten mit einem $GS \geq 8$ ein hohes Risiko für einen PC-assoziierten Tod aufwiesen. Während beispielsweise das multivariate HR im untersuchten Kollektiv bei einem GS 7a im Vergleich zu einem GS 2-6 zunächst bei 0,83 lag (vermutlich bedingt durch die miteinbezogenen adjuvanten Therapiemaßnahmen), stieg das karzinomspezifische Mortalitätsrisiko bei einem GS 7b verglichen mit einem GS 2-6 auf ca. das 1,3-fache und bei einem GS 8-10 vs. GS 2-6 dann auf etwa das 3,6-fache an. Auch in der Studie von Porter et al. nahm das RR für einen PC-bedingten Tod mit steigendem GS kontinuierlich zu und erreichte bei Patienten mit einem $GS \geq 8$ den mit Abstand höchsten Wert [100]. Aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen gegen Ende des Beobachtungszeitraums, konnte in der vorliegenden Studie bezüglich des GS ausschließlich die 10-Jahresrate für das karzinomspezifische Überleben ermittelt

werden. Diese betrug bei einem GS 2-6 98%, bei einem GS 7a 97%, bei einem GS 7b 95% und ab einem GS ≥ 8 70% ($p < 0,001$). Stell man die Ergebnisse der deskriptiven Statistik den entsprechenden 10-Jahresraten der Vergleichsarbeiten gegenüber, so zeigten in den meisten Fällen auch hier Patienten mit schlecht differenzierten Prostatakarzinomen (GS ≥ 8) eine deutlich geringere karzinomspezifische Überlebensrate als Patienten mit mäßig (GS 7) oder gut (GS ≤ 6) differenzierten Karzinomen. In der Studie von Hull et al. lag die 10-Jahresrate für das karzinomspezifische Überleben bei einem GS 2-4 bei 100%, bei einem GS 5-6 bei 98% und bei einem GS 7 bei 99%, während Patienten mit einem GS ≥ 8 eine Überlebensrate von 82% aufwiesen [62]. Auch in dem Kollektiv von Porter et al. zeigten Patienten bei einem GS ≤ 7 (Stratifizierung: GS 2-5, GS 6 und GS 7) mit 95%-100% deutlich höhere karzinomspezifische 10-Jahres Überlebensraten als Patienten mit einem GS ≥ 8 (83%) [100]. Betrachtet man jedoch die 15-Jahresraten für das karzinomspezifische Überleben in der Studie von Porter et al., so zeichnete sich nach dem anfangs nahezu einheitlichen Verlauf eine Divergenz der Überlebensraten bei Patienten mit einem GS ≤ 7 ab, wobei ein höherer GS tendenziell mit einer niedrigeren karzinomspezifischen Überlebensrate einherging (15-Jahresraten: GS 2-5=95%, GS 6=92% und GS 7=86%, GS 8-10=73%) [100]. Ein ähnlicher Trend lag auch in den entsprechenden Kaplan-Meier Kurven des vorliegenden Kollektivs vor (siehe Abbildung 22). Hinsichtlich des prädominanten Differenzierungsgrades bei einem GS 7 (7a bzw. 7b) zeigten sich in der vorliegenden Studie innerhalb der ersten 10 Jahre nach RPE vergleichbare karzinomspezifischen Überlebensraten. Erst gegen Ende des Beobachtungszeitraums ließ sich ein tendenzieller Rückgang der Überlebensraten von Patienten mit einem GS 7b gegenüber Patienten mit einem GS 7a erkennen. In der Studie von Isbarn et al. hingegen lag die 10-Jahresrate für das progressfreie Überleben bei einem GS 7b mit 83% auf dem Niveau von Patienten mit einem GS ≥ 8 (GS 7b vs. GS ≥ 8 : $p=1,0$) und damit signifikant unterhalb der mit 94% angegebenen 10-Jahres progressfreien Überlebensrate von Patienten mit einem GS 7a (GS 7a vs. GS 7b: $p=0,02$) [63]. Der Grund hierfür könnte jedoch darin liegen, dass, anders als in der vorliegenden Arbeit, keiner der Patienten in der Studie von Isbarn et al. eine adjuvante Therapie erhielt.

Bei einem Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie für das karzinomspezifische Outcome mit den Ergebnissen für das progressfreie Outcome zeigt sich, dass von den unabhängigen Prädiktoren für das progressfreie Überleben (Diagnosealter, PSA-Wert bei Diagnose, pT-Stadium, N-Stadium, GS und adjuvante

Behandlung), nur der GS, das pathologische T-Stadium und die Tumorausdehnung sowie das Vorhandensein adjuvanter Therapiemaßnahmen auch das karzinomspezifische Mortalitätsrisiko unabhängig beeinflussen. In Anbetracht der zeitlichen Latenz zwischen dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs und dem eventuellen Eintritt eines PC-bedingten Todes [101] stellen diese Einflussgrößen somit sowohl in Hinblick auf den Erfolg bzw. Misserfolg der Behandlung (biochemisch-rezidivfreies Überleben), als auch bezüglich des klinischen Langzeitoutcomes (karzinomspezifisches Überleben) der Patienten nach RPE bedeutende Prognosefaktoren dar. Abgesehen von dem karzinomspezifischen Überleben, lässt sich jedoch auch mittels der Gesamtüberlebensraten das Langzeitoutcome der Patienten beurteilen. Da das Gesamtüberleben jedoch auch von anderen potentiell lebenszeitverkürzenden Faktoren (wie beispielsweise dem Alter oder Komorbiditäten der Patienten) abhängt, ist die Aussagekraft dieses Endpunktes in Bezug auf das tatsächliche PC-assoziierte Outcome deutlich eingeschränkt.

4.4 Gesamtüberleben

Im untersuchten Kollektiv lag die kumulative Gesamtüberlebensrate im 10. postoperativen Jahr bei etwa 88% (95%KI: 86,6;89,0) und im 15. Jahr nach RPE bei ca. 69% (95%KI: 65,0;72,7). Mit Werten zwischen 77% und 87%, wiesen relevante Veröffentlichungen vergleichbare 10-Jahresraten für das kumulative Gesamtüberlebensraten auf [62, 63, 77, 100, 106]. Die 15-Jahresraten für das kumulative Gesamtüberleben lag in der herangezogenen Literatur [77, 100, 117] mit 61% - 62% jedoch etwas unterhalb der entsprechenden Gesamtüberlebensrate des vorliegenden Kollektivs, wobei die entsprechenden Vergleichswerte ausschließlich nordamerikanischen Studien entstammen. Eine mögliche Ursache für diesen Unterschied könnte somit die, verglichen mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung in Deutschland (ca. 78 Jahre), insgesamt etwas niedrige Lebenserwartung nordamerikanischer Männer sein (ca. 76 Jahre) [132]. Bei der Interpretation der Gesamtüberlebensraten gilt es jedoch zu beachten, dass die berücksichtigten Studienkollektive (das vorliegende Kollektiv miteingeschlossen) ausschließlich PC-Patienten berücksichtigen, welche die gesundheitlichen Voraussetzungen für die risikoarme Durchführung einer RPE erfüllen. Damit weisen die Studienteilnehmer insgesamt einen höheren Gesundheitsgrad auf als PC-Patienten denen aufgrund bestehender Komorbiditäten eine chirurgische

Behandlung verwehrt bleibt. Dies hat zur Folge, dass sowohl die zu Vergleichszwecken herangezogenen Kollektive als auch das vorliegende Kollektiv einen Tendenz zu überdurchschnittlich hohen Gesamtüberlebensraten aufweisen. Hinsichtlich des prognostischen Stellenwertes einzelner karzinom- und patientenspezifischer Merkmale konnten im vorliegenden Kollektiv alle untersuchten klinischen und histopathologischen Prognosefaktoren (Diagnosealter, PSA-Wert bei Diagnose, pT-Stadium, N-Stadium, R-Status, organüberschreitendes Tumorwachstum, GS und adjuvante Behandlung) als relevante Modulatoren für das Gesamtüberleben identifiziert werden ($p < 0,001$). Zu den Karzinom- bzw. Patientenmerkmalen die einen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben ausüben, zählten das Alter der Patienten bei Diagnose, das N-Stadium, der GS und adjuvante Therapiemaßnahmen ($p < 0,001$). In der Studie von Roehl et al. stellte neben dem Alter der Patienten (HR: 1,8, $p < 0,001$) und dem GS (HR: 1,22 / $p = 0,001$) auch das pathologische T-Stadium (HR 1,3 / $p = 0,004$) einen prognostisch signifikanten Parameter für das Gesamtüberleben dar [106]. Somit könnte neben der geringeren Lebenserwartung auch der vergleichsweise geringe Anteil lokal begrenzter Prostatakarzinome ($\leq pT2c$) in den Vergleichsstudien von Porter et al. und Lewinshtein et al. ($\leq pT2c$ Anteil jeweils ca. 55% vs. 66% im vorliegenden Kollektiv) die etwas niedrigeren 15-Jahresraten für das kumulative Gesamtüberleben erklären.

Zusammenschauend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass fast alle untersuchten klinischen und histopathologischen Parameter einen relevanten Einfluss auf das progressfreie-, das karzinomspezifische und das Gesamtüberleben hatten ($p < 0,05$). Einzig das Alter der Patienten bei Diagnose konnte in Hinblick auf das karzinomspezifische Outcome der Patienten als insignifikanter Prognosefaktor identifiziert werden ($p = 0,721$). Der GS, das Tumorstadium und die adjuvante Therapie waren unabhängige Prädiktoren sowohl für das karzinomspezifische als auch für das progressfreie Überleben der Patienten ($p < 0,05$). Alter und PSA-Wert bei Diagnose sowie der N-Status stellten zusätzlich unabhängige Prognosefaktoren für das progressfreie Überleben dar ($p < 0,05$). Der GS und die adjuvante Behandlung übten als einzige Parameter einen unabhängigen Einfluss auf alle drei Endpunkte der Arbeit aus (jeweils $p < 0,001$), wobei Patienten mit adjuvanter Therapie ein höheres HR aufwiesen als Patienten ohne adjuvante Therapie.

Gewisse Einschränkungen der diesen Ergebnissen zugrunde liegenden Studie müssen jedoch berücksichtigt werden. Aufgrund des multizentrischen Studiendesigns und der daraus resultierenden hohen Anzahl verschiedener Operateure mit unterschiedlichem Erfahrungsschatz, bestand eine gewisse Inhomogenität bezüglich der Operationstechnik und der Qualität der Behandlung. Des Weiteren könnte der potentielle Einsatz uneinheitlicher Klassifikationsmethoden und die Subjektivität der verschiedenen Pathologen in Bezug auf die erfassten histopathologischen Parameter zu einer Verzerrung der Ergebnisse hinsichtlich des Stagings der Prostatakarzinome geführt haben. Auch der Einfluss bestimmter adjuvanter Therapiemaßnahmen konnte angesichts der Vielzahl verschiedener Behandlungsmodalitäten nicht konkret evaluiert werden. Obwohl bei einem Großteil der rekrutierten Patienten anhand der zur Datenerhebungszwecken eingesandten Fragebögen ein außerordentlich detailliertes Wissen bezüglich ihrer Erkrankung ersichtlich war, ist aufgrund des potentiell eingeschränkten medizinischen Wissens der Studienteilnehmer das Vorhandensein eines Informationsbias nicht ganz auszuschließen.

Dennoch war es möglich mit Hilfe der Langzeitergebnisse der vorliegenden Arbeit erfolgreich an die Erkenntnisse bisheriger Studien anzuknüpfen und klinische und histopathologische Karzinom- bzw. Patientenmerkmale zu identifizieren welche die Prognose von PC-Patienten nach RPE maßgeblich beeinflussen. Um jedoch die erhobenen Resultate noch weiter zu präzisieren wäre eine entsprechende Langzeitstudie mit einem noch längeren Follow-up wünschenswert. In Anbetracht der Erkenntnis, dass die zeitliche Latenz zwischen dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs und dem Erscheinen von Metastasen deutlich kürzer ist als die Zeitspanne zwischen dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs und dem Eintritt eines PC-assozierten Todes [101], könnte die zusätzliche Evaluation des Metastasen-freien Überlebens als Endpunkt dazu beitragen, die Ergebnisse der vorliegenden Studie noch weiter zu vervollständigen und die Notwendigkeit für ein längeres Follow-up zu überbrücken. Um zukünftigen Studien eine umfangreiche und zugleich vereinfachte Datenakquisition zu ermöglichen, wäre zudem der Aufbau eines nationalen Krebsregisters ein erstrebenswerteres Ziel.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die prognostische Relevanz bestimmter klinischer und histopathologischer Parameter auf das progressfreie-, das karzinomspezifische und das Gesamtüberleben von Prostatakarzinom Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie zu evaluieren. Zu den untersuchten Karzinom- bzw. Patientenmerkmalen zählten das Alter der Patienten und der PSA-Wert bei Diagnose, das pathologische Tumorstadium (pT-Stadium), das Lymphknotenstadium (N-Stadium), der Residualtumorstatus (R-Status), organüberschreitender Karzinombefall (\geq pT3a und/oder pN+ und/oder M+), der postoperative Gleason Score und die adjuvante Radiatio sowie die adjuvante Androgenablation.

Das Patientenkollektiv rekrutierte sich aus Teilnehmern der nationalen Studie „familiären Prostatakarzinom“ die zwischen 1994 und 2011 in urologischen Universitätskliniken, städtischen Häusern, Kreiskrankenhäusern und Belegabteilungen mittels radikaler Prostatovesikulektomie behandelt wurden. Die für die vorliegende Arbeit erforderlichen Patientendaten entstammen dieser Datenbank und wurden mittels prospektiver Datensammlung erfasst. Zu den Einschlusskriterien der Studie zählte das Vorhandensein eines kompletten histologischen Befundes, sowie Ergebnisse zu mindestens einem Nachsorgebogen. Patienten mit neoadjuvanter Therapie wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien konnten die Daten von insgesamt 9.272 Patienten in die Arbeit miteinbezogen werden. Das mediane Follow-up betrug 6,4 Jahre (Range: [0,3;26,2]).

Entsprechende 10- und 15-Jahres Überlebensraten des untersuchten Kollektivs wurden nach Kaplan-Meier berechnet und prognostisch relevante Patienten- bzw. Karzinommerkmale mittels einer uni- und multivariaten Regressionsanalyse identifiziert. Aufgrund eines zu hohen Prozentsatzes an Missings (m), erfolgte aus statistischen Gründen bezüglich des R-Status (m= 47%) eine rein deskriptive Statistik.

Die kumulative Überlebensrate für das progressfreie Überleben lag im untersuchten Kollektiv im 10. postoperativen Jahr bei 58% und im 15. postoperativen Jahr bei 45%. Bei etwa 32% der Patienten konnte innerhalb der Beobachtungszeit ein biochemisches Rezidiv (einmaliges Auftreten eines postoperativen PSA-Wertes von $>0,2\text{ng/ml}$) nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik und der

Regressionsanalyse zeigten, dass alle untersuchten klinischen und histopathologischen Parameter relevante Prognosefaktoren für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs darstellen ($p < 0,05$). Dabei ließen sich, mit Ausnahme des organüberschreitenden Tumorwachstums, alle Parameter auch als unabhängige Prädiktoren für das progressfreie Überleben identifizieren ($p < 0,05$).

Bei einer kumulativen karzinomspezifischen 15-Jahres-Überlebensrate von ca. 85% betrug der Gesamtanteil Prostatakarzinom-assoziiierter Todesfälle im Studienkollektiv während des Beobachtungszeitraums 2,9%. Bis auf das Alter bei Diagnose ($p < 0,721$), stellten alle miteinbezogenen Parameter relevante Prognosefaktoren für das karzinomspezifische Überleben dar ($p < 0,001$). In der multivariaten Regressionsanalyse konnten der Gleason-Score, das Tumorstadium, organüberschreitender Karzinombefall sowie die adjuvante Therapie als unabhängige Prädiktoren für das karzinomspezifische Überleben identifiziert werden ($p < 0,05$).

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens betrug die kumulative 10-Jahresrate etwa 88% und die 15-Jahresrate ca. 69%. Alle untersuchten Karzinom- bzw. Patientenmerkmale hatten einen prognostisch relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten ($p < 0,001$). Zu den unabhängigen Prognosefaktoren zählten jedoch nur das Alter bei Diagnose, das N-Stadium, der Gleason-Score und die adjuvante Therapie ($p < 0,001$).

Der Gleason-Score und die adjuvante Behandlung stellten die einzigen Parameter dar, die einen unabhängigen Einfluss auf alle drei Endpunkte der Arbeit ausübten (jeweils $p < 0,001$), wobei Patienten mit adjuvanter Therapie ein höheres Hazard Ratio aufwiesen als Patienten ohne adjuvante Therapie.

Mit Hilfe der erhobenen Langzeitergebnisse war es möglich an die Erkenntnisse bisheriger Studien anzuknüpfen und klinische und histopathologische Karzinom- bzw. Patientenmerkmale zu identifizieren, welche die Prognose von Prostatakarzinom-Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie maßgeblich beeinflussen. Ein noch längeres Follow-up sowie die Evaluation weiterer Endpunkte wie etwa dem Metastasen-freien Überleben könnten jedoch in zukünftigen Studien dazu beitragen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu ergänzen und noch aussagekräftigere Daten zu erhalten.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H (2004) Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 171:2122-2127.
2. Adams J (1853) The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and the pelvis. *The Lancet*.
3. Alkhateeb S, Alibhai S, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Zlotta A, Nesbitt M, Lockwood G, Trachtenberg J (2010) Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy differs by disease risk group. *J Urol* 183:145-150.
4. Aydin H, Tsuzuki T, Hernandez D, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI (2004) Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology* 64:551-555.
5. Babaian RJ, Troncoso P, Bhadkamkar VA, Johnston DA (2001) Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. *Cancer* 91:1414-1422.
6. Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA (2005) Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 66:83-94.
7. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE (2011) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1708-1717.
8. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE (2005) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 352:1977-1984.
9. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA, Ferreira U (2008) The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 180:548-552.
10. Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Slezak JM, Martin SK, Amling CL, Zincke H (1997) Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* 50:733-739.
11. Boorjian SA, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Karnes RJ, Moul JW, Schaeffer EM, Stief C, Zorn KC (2012) A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. *Eur Urol* 61:664-675.

12. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL (2001) Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urol* 166:866-870.
13. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbrow JW (2000) Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 124:995-1000.
14. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K (2010) Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol* 58:275-280.
15. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H (1977) Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 20:680-688.
16. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Freschi M, Doglioni C, Fazio F, Rigatti P, Montorsi F, Blute ML (2009) Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 55:261-270.
17. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P (2003) Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 107:797-803.
18. Caire AA, Sun L, Lack BD, Lum K, Tang P, Stackhouse DA, Robertson CN, Mouraviev V, Polascik TJ, Albala DM, Moul JW (2010) Predicting non-organ-confined prostate cancer in men diagnosed after 2000. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 13:248-251.
19. Carlsson SV, Tafe LJ, Chade DC, Sjoberg DD, Passoni N, Shariat SF, Eastham J, Scardino PT, Fine SW, Touijer KA (2012) Pathological Features of Lymph Node Metastasis for Predicting Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Urol* 22:027.
20. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ, Metter EJ (2006) Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 98:1521-1527.
21. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI (2000) Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 56:823-827.
22. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG (2001) Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 91:66-73.

23. Chun FK, Graefen M, Zacharias M, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Walz J, Karakiewicz PI, Huland H (2006) Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 24:273-280.
24. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, Carroll PR (2005) The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 173:1938-1942.
25. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ (2004) Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 351:125-135.
26. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH (2005) Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *Jama* 294:440-447.
27. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Loughlin K, Schultz D, Schnall M, Tempny CM, Tomaszewski JE, Renshaw A, Wein A (1996) An analysis of the time course of postoperative prostate-specific antigen failure in patients with positive surgical margins: implications on the use of adjuvant therapy. *Urology* 47:538-547.
28. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 280:969-974.
29. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J, Skinner EC, Skinner DG (2004) Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol* 172:2252-2255.
30. de la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM, Rubin MA (1999) Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology* 54:1039-1043.
31. Debras B, Guillonnet B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G (1998) Prognostic significance of seminal vesicle invasion on the radical prostatectomy specimen. Rationale for seminal vesicle biopsies. *Eur Urol* 33:271-277.
32. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI (2003) Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 361:955-964.
33. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG (1998) Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 33:261-270.
34. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, Gonen M, Reuter V, Scardino PT (2003) Variations among individual surgeons in the

- rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 170:2292-2295.
35. Egan AJ, Bostwick DG (1997) Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. *Am J Surg Pathol* 21:1496-1500.
 36. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, Feng Z, Wood DP, Eastham JA, Yossepowitch O, Rabah DM, Kattan MW, Yu C, Klein EA, Stephenson AJ (2011) Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 185:869-875.
 37. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J (2006) Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 175:1605-1612.
 38. Epstein JI (2010) An update of the Gleason grading system. *J Urol* 183:433-440.
 39. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29:1228-1242.
 40. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R (2005) Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 216:34-63.
 41. Epstein JI, Partin AW, Potter SR, Walsh PC (2000) Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: prognostic stratification based on pathologic parameters. *Urology* 56:283-288.
 42. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC (1996) Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 20:286-292.
 43. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC (1993) Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 71:3582-3593.
 44. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. (2010) GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 29/04/2013.
 45. Freedland SJ, Dorey F, Aronson WJ (2001) Preoperative PSA velocity and doubling time do not predict adverse pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 57:476-480.
 46. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW (2005) Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama* 294:433-439.

47. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Partin AW (2006) Time to prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy and risk of prostate cancer specific mortality. *J Urol* 176:1404-1408.
48. Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Terris MK, Presti JC, Jr. (2007) Upgrading and downgrading of prostate needle biopsy specimens: risk factors and clinical implications. *Urology* 69:495-499.
49. Freedland SJ, Presti JC, Jr., Kane CJ, Aronson WJ, Terris MK, Dorey F, Amling CL (2004) Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? *Urology* 63:518-522.
50. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC, Jr., Dorey F, Aronson WJ (2004) Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 171:2215-2220.
51. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW, Jr., Rukstalis DB, Smith JA, Jr., Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF (1997) Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 32:385-390.
52. Gleason DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 50:125-128.
53. Gonzalez CM, Roehl KA, Antenor JV, Blunt LW, Han M, Catalona WJ (2004) Preoperative PSA level significantly associated with interval to biochemical progression after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 64:723-728.
54. Graefen M Is the open retropubic radical prostatectomy dead?: *Eur Urol*. 2007 Nov;52(5):1281-3. Epub 2007 Aug 22.
55. Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Chang SS, Cookson MS (2002) Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol* 167:2032-2035.
56. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC (2001) Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 28:555-565.
57. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC (2003) Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 169:517-523.
58. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 59:61-71.
59. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Villers A, Paez A, Moss SM, Zappa M, Tammela TL, Makinen

- T, Carlsson S, Korfage IJ, Essink-Bot ML, Otto SJ, Draisma G, Bangma CH, Roobol MJ, Schroder FH, de Koning HJ (2012) Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 367:595-605.
60. Howard DH, Richardson LC, Thorpe KE (2009) Cancer screening and age in the United States and Europe. *Health Aff* 28:1838-1847.
 61. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, Barry MJ, D'Amico AV, Weinberg AC, Keating NL (2009) Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *Jama* 302:1557-1564.
 62. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT (2002) Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 167:528-534.
 63. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Kollermann J, Sauter G, Haese A, Heinzer H, Huland H, Graefen M (2010) Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int* 106:37-43.
 64. Jayachandran J, Banez LL, Levy DE, Aronson WJ, Terris MK, Presti JC, Jr., Amling CL, Kane CJ, Freedland SJ (2008) Risk stratification for biochemical recurrence in men with positive surgical margins or extracapsular disease after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *J Urol* 179:1791-1796.
 65. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA (2006) Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 106:2603-2609.
 66. Kaatsch PS KC, Hentschel S. (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008. Robert Koch Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin.
 67. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT (1999) Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 17:1499-1507.
 68. Kench JG, Clouston DR, Delprado W, Eade T, Ellis D, Horvath LG, Samarasingha H, Stahl J, Stapleton AM, Egevad L, Srigley JR, Delahunt B (2011) Prognostic factors in prostate cancer. Key elements in structured histopathology reporting of radical prostatectomy specimens. *Pathology* 43:410-419.
 69. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E (2011) Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *Jama* 305:2548-2555.
 70. Khan MA, Han M, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC (2003) Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003. *Urology* 62:86-91.
 71. Klingler HC LW (2007) Fortschritte in der radikalen Prostatektomie: Offene Methode - roboterassistierte Methode nach dem DaVinci-System. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 14 (Sonderheft 3) (Ausgabe für Österreich):11-13.

72. Klotz L (2005) Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 23:8165-8169.
73. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE (2004) The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 4:519-527.
74. Kumano M, Miyake H, Muramaki M, Kurahashi T, Takenaka A, Fujisawa M (2009) Adverse prognostic impact of capsular incision at radical prostatectomy for Japanese men with clinically localized prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 41:581-586.
75. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA (2002) Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 20:3376-3385.
76. Langstaff G (1818) Cases of Fungus Haematodes Cancer, and Tuberculated Sarcoma, with Observations. *Medico-chirurgical transactions* 9:297-353.
77. Lewinshtein D, Teng B, Valencia A, Gibbons R, Porter CR (2012) The association between pre-operative PSA and prostate cancer-specific mortality in patients with long-term follow-up after radical prostatectomy. *Prostate* 72:24-29.
78. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL, Catalona WJ (2006) Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 175:902-906.
79. Loeb S, Kan D, Yu X, Roehl KA, Catalona WJ (2010) Preoperative prostate specific antigen doubling time is not a useful predictor of biochemical progression after radical prostatectomy. *J Urol* 183:1816-1821.
80. Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, Mazzucchelli R, Montironi R (2006) Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Arch* 448:111-118.
81. Lu-Yao GL, Yao SL (1997) Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 349:906-910.
82. Magheli A, Rais-Bahrami S, Humphreys EB, Peck HJ, Trock BJ, Gonzalgo ML (2007) Impact of patient age on biochemical recurrence rates following radical prostatectomy. *J Urol* 178:1933-1937.
83. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW (2007) Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 69:1095-1101.
84. Marks RA, Koch MO, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar BE, Cheng L (2007) The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 38:1207-1211.

85. Martin NE, Mucci LA, Loda M, Depinho RA (2011) Prognostic determinants in prostate cancer. *Cancer J* 17:429-437.
86. Mirone V, Imbimbo C, Palmieri A, Longo N, Fusco F (2003) Erectile dysfunction after surgical treatment. *Int J Androl* 26:137-140.
87. Mistry K, Cable G (2003) Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 16:95-101.
88. Miyake H, Fujisawa M (2012) Prognostic prediction following radical prostatectomy for prostate cancer using conventional as well as molecular biological approaches. *Int J Urol* 30:1442-2042.
89. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heidenreich A (2011) [EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer]. *Actas Urol Esp* 35:565-579.
90. Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammerer P, Huland H (2000) Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 38:74-78.
91. Noldus J, Graefen M, Hammerer P, Henke RP, Huland H (1998) [Development of tumor selection based on pathological stage in clinically localized prostate carcinoma]. *Urologe A* 37:195-198.
92. Nuttall M, van der Meulen J, Phillips N, Sharpin C, Gillatt D, McIntosh G, Emberton M (2004) A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. *J Urol* 172:2145-2152.
93. Ohori M, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT, Lerner SP (1999) Pathological features and prognostic significance of prostate cancer in the apical section determined by whole mount histology. *J Urol* 161:500-504.
94. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD (2001) Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58:843-848.
95. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC (1993) The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 150:110-114.
96. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, Haferkamp A, Buse S, Hohenfellner M (2008) Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int* 102:1413-1418.
97. Pierorazio P, Desai M, McCann T, Benson M, McKiernan J (2009) The relationship between preoperative prostate-specific antigen and biopsy Gleason sum in men undergoing radical retropubic prostatectomy: a novel assessment of traditional predictors of outcome. *BJU Int* 103:38-42.

98. Pierorazio PM, Epstein JI, Humphreys E, Han M, Walsh PC, Partin AW (2010) The significance of a positive bladder neck margin after radical prostatectomy: the American Joint Committee on Cancer Pathological Stage T4 designation is not warranted. *J Urol* 183:151-157.
99. Pinto F, Prayer-Galetti T, Gardiman M, Sacco E, Ciaccia M, Fracalanza S, Betto G, Pagano F (2006) Clinical and pathological characteristics of patients presenting with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer. *Urol Int* 76:202-208.
100. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, Correa R, Jr., Chun FK, Perrotte P, Karakiewicz PI (2006) 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 176:569-574.
101. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC (1999) Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama* 281:1591-1597.
102. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD (2003) Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 97:1884-1893.
103. Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS (2008) Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology* 72:177-182.
104. Rhode V. WJ KA (2007) Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 36, Prostataerkrankungen. Robert Koch-Institut, Berlin.
105. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. (1993) Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 42:365-374.
106. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ (2004) Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 172:910-914.
107. Rothwell PM (2008) Prognostic models. *Pract Neurol* 8:242-253.
108. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Paez A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A (2012) Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 366:981-990.
109. Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML, Zincke H (2001) Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA

ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer* 91:2196-2204.

110. Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, Dipaola RS, Lu-Yao GL (2009) Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 101:1280-1283.
111. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibovich BC, Myers RP, Zincke H, Blute ML (2006) Impact of patient age at treatment on outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 175:952-957.
112. Smith CV, Bauer JJ, Connelly RR, Seay T, Kane C, Foley J, Thrasher JB, Kusuda L, Moul JW (2000) Prostate cancer in men age 50 years or younger: a review of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research multicenter prostate cancer database. *J Urol* 164:1964-1967.
113. Sofer M, Savoie M, Kim SS, Civantos F, Soloway MS (2003) Biochemical and pathological predictors of the recurrence of prostatic adenocarcinoma with seminal vesicle invasion. *J Urol* 169:153-156.
114. Srigley JR (2006) Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 130:303-317.
115. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, Ma J, Fiorentino M, Kurth T, Loda M, Giovannucci EL, Rubin MA, Mucci LA (2009) Gleason score and lethal prostate cancer: does $3 + 4 = 4 + 3$? *J Clin Oncol* 27:3459-3464.
116. Steigler A, Denham JW, Lamb DS, Spry NA, Joseph D, Matthews J, Atkinson C, Turner S, North J, Christie D, Tai KH, Wynne C (2012) Risk Stratification after Biochemical Failure following Curative Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer: Data from the TROG 96.01 Trial. *Prostate Cancer* 814724:24.
117. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ, Klein EA, Wood DP, Scardino PT (2009) Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 27:4300-4305.
118. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, Fearn PA, Kattan MW (2006) Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 98:715-717.
119. Steuber T, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Chun FK, Schlom T, Perrotte P, Huland H, Karakiewicz PI (2006) Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 175:939-944.
120. Swanson GP, Basler JW (2010) Prognostic factors for failure after prostatectomy. *J Cancer* 2:1-19.

121. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT (2005) Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 174:903-907.
122. Tang P, Sun L, Uhlman MA, Polascik TJ, Freedland SJ, Moul JW (2010) Baseline PSA as a predictor of prostate cancer-specific mortality over the past 2 decades: Duke University experience. *Cancer* 116:4711-4717.
123. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED (2006) Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 296:2329-2335.
124. Toohar R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G (2006) Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 175:2011-2017.
125. Trinh QD, Sammon J, Sun M, Ravi P, Ghani KR, Bianchi M, Jeong W, Shariat SF, Hansen J, Schmitges J, Jeldres C, Rogers CG, Peabody JO, Montorsi F, Menon M, Karakiewicz PI (2012) Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Eur Urol* 61:679-685.
126. Uemura H, Hoshino K, Sasaki T, Miyoshi Y, Ishiguro H, Inayama Y, Kubota Y (2009) Usefulness of the 2005 International Society of Urologic Pathology Gleason grading system in prostate biopsy and radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 103:1190-1194.
127. van den Ouden D, Hop WC, Kranse R, Schroder FH (1997) Tumour control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 79:203-211.
128. van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH (1998) Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 160:1392-1397.
129. Vesey SG, McCabe JE, Hounscome L, Fowler S (2012) UK radical prostatectomy outcomes and surgeon case volume: based on an analysis of the British Association of Urological Surgeons Complex Operations Database. *BJU Int* 109:346-354.
130. von Bodman C, Godoy G, Chade DC, Cronin A, Tafe LJ, Fine SW, Laudone V, Scardino PT, Eastham JA (2010) Predicting biochemical recurrence-free survival for patients with positive pelvic lymph nodes at radical prostatectomy. *J Urol* 184:143-148.
131. Walsh RM, Thompson IM (2007) Prostate cancer screening and disease management: how screening may have an unintended effect on survival and mortality-the camel's nose effect. *J Urol* 177:1303-1306.
132. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, Levitz CE, Lopez AD, Murray CJ (2012) Age-specific and sex-

specific mortality in 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380:2071-2094.

133. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H (2005) Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 95:751-756.
134. Watson RB, Civantos F, Soloway MS (1996) Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. *Urology* 48:80-90.
135. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R (1995) Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 153:1565-1569.
136. Wever EM, Hugosson J, Heijnsdijk EA, Bangma CH, Draisma G, de Koning HJ (2012) To be screened or not to be screened? Modeling the consequences of PSA screening for the individual. *Br J Cancer* 107:778-784.
137. Wheeler TM, Dillioglulugil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M, Scardino PT (1998) Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 29:856-862.
138. Wirth M. WL, Ackermann R. , Alberti W., Albrecht C., Göckel- Beining B., Fröhner M., Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Stöckle M., Wenz F., Wiegel T., Wolff J., Wörmann B. (2011) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011. Deutsche Gesellschaft für Urologie e V (DGU).
139. Zaridze DG, Boyle P, Smans M (1984) International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 33:223-230.

7 DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Prof. Dr. Jürgen Gschwend bedanken, der mir als Leiter der urologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar die Möglichkeit gab und die notwendigen Mittel zu Verfügung stellte, die vorliegende Dissertation zu realisieren.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Kathleen Herkommer die mit ihrem wissenschaftlichen Ehrgeiz die Grundlagen für diese Arbeit schaffte. Mit außerordentlichem Engagement unterstützte sie mich bis zum Schluss und stand mir stets mit kompetentem Fachwissen zur Seite, wobei mir ihre konstruktive Kritik und vielen Ideen immer wieder den nötigen Aufschwung verliehen.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern des Instituts für Epidemiologie und Medizinische Biometrie des Universitätsklinikums Ulm, Frau Krohn und Frau Sander. Ohne Ihre Unterstützung wäre die adäquate statistische Auswertung der umfangreichen Datenbank nur schwer umsetzbar gewesen.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern der Urologie des Klinikums Rechts der Isar für ihre Hilfsbereitschaft. Im besonderen Maße seien Frau Melanie Niedermaier und Frau Helga Schulwitz genannt.

Großer Dank gilt auch den Teilnehmern des Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“, deren Bereitwilligkeit und Vertrauen die Erstellung einer solch umfangreichen Datenbank möglich machte.

Schließlich möchte ich mich auch von ganzem Herzen bei meinen Eltern bedanken, die mir sowohl durch Ihre finanzielle als auch moralische Unterstützung die Fertigstellung dieser Dissertation erst ermöglichten. Ihnen widme ich diese Arbeit.