

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Urologische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar  
(Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

**Stadienmigration und Veränderung von  
Tumoreigenschaften bei Patienten mit Prostatakrebs  
nach radikaler Prostatektomie 1998-2012**

Alexia Katharina Walther

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. apl. Prof. Dr. K. Herkommer

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

Die Dissertation wurde am 27.05.2015 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.12.2015  
angenommen.

meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<hr/>	
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
<hr/>	
<b>1.1 EPIDEMIOLOGIE DES PROSTATAKARZINOMS</b>	<b>6</b>
<b>1.2 ÄTIOLOGIE DES PROSTATAKARZINOMS</b>	<b>7</b>
<b>1.3 FRÜHERKENNUNG, DIAGNOSE UND THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS</b>	<b>9</b>
1.3.1 FRÜHERKENNUNG	9
1.3.2 DIAGNOSE UND STAGING	10
1.3.3 THERAPIE	10
1.3.4 NACHSORGE	13
<b>1.4 VERÄNDERUNG DER TUMOREIGENSCHAFTEN</b>	<b>13</b>
<b>1.5 FRAGESTELLUNG</b>	<b>14</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>15</b>
<hr/>	
<b>2.1 DAS NATIONALE FORSCHUNGSPROJEKT FAMILIÄRES PROSTATAKARZINOM</b>	<b>15</b>
<b>2.2 PATIENTENREKRUTIERUNG</b>	<b>15</b>
2.2.1 ERSTERHEBUNGSBOGEN	16
2.2.2 DATENBANK	17
2.2.3 KLINISCHE-DATEN-FRAGEBOGEN	17
2.2.4 NACHSORGEFRAGEBOGEN	18
2.2.5 FAMILIENFRAGEBOGEN	19
<b>2.3 KLINISCHE PARAMETER</b>	<b>19</b>
<b>2.4 PARAMETER NACH RADIKALER PROSTATEKTOMIE</b>	<b>20</b>
<b>2.5 TNM-KLASSIFIKATION</b>	<b>20</b>
<b>2.6 GRADING</b>	<b>22</b>
2.6.1 HISTOLOGISCHES GRADING NACH GLEASON	22
2.6.2 HISTOLOGISCHES GRADING NACH WHO/ MOSTOFI	22
2.6.3 HISTOLOGISCH-ZYTOLOGISCHES GRADING NACH HELPAP	23
<b>2.7 D'AMICO-RISIKOKLASSIFIZIERUNG</b>	<b>24</b>
<b>2.8 UNTERSUCHTE PARAMETER</b>	<b>25</b>
<b>2.9 STATISTISCHE AUSWERTUNG</b>	<b>26</b>
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>
<hr/>	
<b>3.1 GESAMTKOLLEKTIV</b>	<b>27</b>
<b>3.2 PRÄOPERATIVE PARAMETER</b>	<b>29</b>
3.2.1 PSA-WERT BEI DIAGNOSE	29
3.2.2 RISIKOKLASSIFIZIERUNG NACH D'AMICO	32

<b>3.3 OPERATIVE PARAMETER</b>	<b>34</b>
3.3.1 ALTER ZUM ZEITPUNKT DER OPERATION	34
3.3.2 PATHOLOGISCHES TUMORSTADIUM	37
3.3.3 PATHOLOGISCHES LYMPHKNOTENSTADIUM	39
3.3.4 ORGANBEGRENZUNG	41
3.3.5 PATHOLOGISCHER GLEASON-SCORE	43
3.3.6 PATHOLOGISCHES GRADING	45
<b>4 DISKUSSION</b>	<b>47</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>63</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>65</b>
<b>7 DANKSAGUNG</b>	<b>72</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AS	Active Surveillance
BRCA 1	breast cancer 1 gene
BRCA 2	breast cancer 2 gene
DRG	Diagnosis related group
DRU	digitale-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
G84E	Missense-Mutation auf Codon 84 im Bereich von HOXB13
HAROW	Hormontherapie, Active Surveillance, Radiotherapie, Operation, Watchful Waiting
HOXB13	Homeobox B13 auf Chromosom 17
ISUP	International Society of Urological Pathology
KDB	Klinische Daten Fragebogen
MM	Material und Methoden
OP	Operation
PCa	Prostatakarzinom
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarien Cancer Sreening Trial
PSA	Prostataspezifisches Antigen
RP	Radikale Prostatektomie
RT	Radiotherapie
SPCG	Randomized Scandinavian Prostate Cancer Group
SPECT	single-photon emission computed tomography
TNM	T (Tumor), N (Nodes: Lymphknoten(metastasen)), M (Metastasen)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
WW	Watchful Waiting

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCa) ist nach wie vor die häufigste Krebserkrankung des Mannes mit 26,1% aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland, gefolgt von Lungen- (13,9%) und Darmkrebs (13,4%). Die Inzidenz des PCa lag im Jahr 2010 bei ca. 65.830 Männern und wird voraussichtlich in den kommenden Jahren weiter ansteigen. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate betrug für das selbige Jahr 111,4 je 100.000 männliche Personen. Bezüglich der häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland steht das PCa nach Lungen- (24,9%) und Darmkrebs (11,4%) an dritter Stelle (10,8%). Im Jahr 2010 sind 12.676 Männer am PCa verstorben (Robert-Koch-Institut, 2013). Betrachtet man die Inzidenz des PCa weltweit variiert diese stark aufgrund von ethnischen und geographischen Einflussfaktoren. Im internationalen Vergleich haben Afroamerikaner die höchste altersstandardisierte Erkrankungsrate (185,4) und Asiaten die niedrigste. Im asiatischen Raum weist China die geringste altersstandardisierte Erkrankungsrate auf (1,7), gefolgt von Taiwan (3,0), Thailand (4,5) und Japan (12,6). Im europäischen Vergleich haben Ungarn (34,0) und Spanien (35,9) die niedrigsten Inzidenzraten (Haas et al., 2008). Bei der Mehrzahl der Patienten in Deutschland wird das PCa in einem organbegrenzten Stadium ( $\leq$ pT2c N0 M0) entdeckt. In den Jahren 2009 bis 2010 wurden 25% der PCa im Tumorstadium T1 diagnostiziert. Für die Tumorstadien T2, T3 und T4 ergab sich eine Verteilung von 52%, 22% und 2%. Das PCa ist eine Krebserkrankung des älteren Mannes. Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2010 bei 70 Jahren. Das Risiko, in den nächsten 10 Jahren an einem PCa zu erkranken, steigt mit dem Alter. Ein 35-jähriger Mann hat ein Risiko unter 0,1%, wohingegen ein 75-jähriger Mann ein Risiko von circa 6% aufweist (Robert-Koch-Institut, 2013). Eine Studie von Franks aus dem Jahr 1954 zeigte bereits die Abhängigkeit von zunehmenden Alter und Anstieg der PCa-Inzidenz auf. Es konnte festgestellt werden, dass Männer, wenn sie denn 100 Jahre alt werden würden, mit einer Wahrscheinlichkeit von nahezu 100% ein PCa entwickeln (Franks, 1954).

## 1.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms

Die Risikofaktoren, welche im einzelnen zur Entstehung des PCa beitragen, sind noch nicht abschließend geklärt. Bislang geht man, wie bei vielen anderen Krebserkrankungen, von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Drei Hauptrisikofaktoren gelten bisher als gesichert: zunehmendes Alter, ethnische Zugehörigkeit und eine positive Familienanamnese bzw. genetische Einflüsse (Stasiewicz et al., 2012). Die Abhängigkeit von zunehmendem Alter und steigender PCa-Inzidenz wurde bereits im vorherigen Abschnitt (siehe 1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms) diskutiert. Die internationalen Unterschiede bezüglich der Inzidenz des PCa lassen sich u.a. durch verschiedene ethnische Zugehörigkeiten erklären. Afroamerikaner haben im Vergleich zu weißen US-Amerikanern ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko. Asiaten haben hingegen ein sehr niedriges Erkrankungsrisiko. Bei Asiaten, die in die USA ausgewandert sind, steigt das Erkrankungsrisiko allerdings mit zunehmender Aufenthaltsdauer, bleibt jedoch unter dem der kaukasischen Bevölkerung (Haas et al., 2008) (Whittemore et al., 1995). 16% bis 19% der Patienten mit einem PCa in Deutschland weisen eine positive Familienanamnese auf (Herkommer et al., 2011). Aufgrund der familiären Disposition steigt das relative Risiko, an einem PCa zu erkranken. Das Risiko ist zum einen abhängig vom Verwandtschaftsgrad. Das relative Risiko beträgt bei betroffenen Angehörigen I. Grades (Vater, Sohn oder Bruder) 2,2 und ist damit deutlich höher als bei Angehörigen II. Grades (Großvater, Onkel oder Nefte), wo das relative Risiko 1,9 beträgt. Des weiteren zeigen Männer erkrankter Brüder ein höheres Erkrankungsrisiko (2,9) als Söhne erkrankter Väter (2,1) (Bruner et al., 2003). Zum anderen nimmt das relative Risiko mit steigender Anzahl betroffener Angehöriger zu. Bei zwei betroffenen Angehörigen liegt das Risiko bei 3,5. Es wurde ebenfalls festgestellt, dass Angehörige von PCa-Patienten selber häufiger an einem PCa erkranken, wenn die Erkrankung in der Familie vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten ist (Johns and Houlston, 2003). Für viele Krebserkrankungen konnte die Wissenschaft in den letzten Jahren sogenannte Risikogene feststellen, deren Nachweis mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden ist. Für das PCa gelang dies lange Zeit nicht. Seit dem letzten Jahrhundert ist bekannt, dass Männer mit einer Mutation im *breast cancer gene 1* oder 2 (BRCA1 oder BRCA2) eine erhöhte Inzidenz für PCa haben, wobei das höhere Risiko vom BRCA2 ausgeht (Liede et al., 2004). BRCA1-Träger haben ein 1,8- bis 3,8-fach erhöhtes Risiko, an einem PCa zu erkranken, als die Normalbevölkerung (Thompson and Easton, 2002)

(Leongamornlert et al., 2012). Bezüglich des BRCA2 ist das Risiko um das 2,5- bis 8,6-fache erhöht (van Asperen et al., 2005) (Kote-Jarai et al., 2011). Erst im Jahr 2012 gelangen es Ewing et al., die G84E-Mutation der Homeobox B13 (HOXB13) auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q, 21-22) als erstes Hochrisikogen für PCa zu detektieren (Ewing et al., 2012). Eine Homeobox, als HOX abgekürzt, ist eine charakteristische Sequenz homöotischer Gene, die im menschlichen Organismus eine bestimmte Steuerfunktion übernehmen. HOX-Gene kodieren für Transkriptionsfaktoren und haben so einen aktivierenden oder hemmenden Einfluss auf ihre Zielgene. Im erwachsenen Organismus sind sie u.a. für die funktionelle Differenzierung verantwortlich (Daftary and Taylor, 2006). Die Mutation HOXB13 G84E ist eine Punktmutation, die durch den Austausch von Guanin durch Adenin (GGA→GAA) an der zweiten Stelle von Codon 84 zustande kommt. Mit der Folge, dass das neue Basentriplett nun für Glutaminsäure statt für Glycin kodiert. Die genauen Mechanismen, wie die Mutation HOXB13 G84E zur Entstehung eines PCa beiträgt, sind allerdings noch unbekannt (Ewing et al., 2012). Chen et al. konnten im darauffolgenden Jahr anhand von phylogenetischen Analysen diese Mutation bis ins 18. Jahrhundert (1792) zurückverfolgen. Es wurde festgestellt, dass die Mutation HOXB13 G84E ihren Ursprung vor 9,6 Generationen in Finnland nahm. Des Weiteren konnte in dieser Studie aufgezeigt werden, dass die Mutation nur Kaukasier betrifft und die höchsten Mutationsträgerraten im nördlichen Europa vorzufinden sind, von denen die Finnen die höchste Rate (1,96%) vorzuweisen haben (Chen et al., 2013).

Ein häufig kontrovers diskutiertes Thema ist der Einfluss verschiedener Lebensmittel, bzw. deren Bestandteile, sowie Essgewohnheiten auf die Entwicklung eines PCa (Chan et al., 2005). Beispielsweise wurde bis vor ein paar Jahren noch angenommen, dass der häufige Konsum von in Tomaten enthaltenen Lykopenen, das Risiko, an einem PCa zu erkranken, deutlich senken kann (Giovannucci et al., 2002). Bereits einige Jahre später konnten Studien diese Annahme widerlegen (Kirsh et al., 2006) (Kavanaugh et al., 2007). Einer aktuellen Studie nach, ist eine ausgewogene Ernährung mit geringen Anteilen an Einfachzuckern und ungesättigten Fettsäuren, aber reich an fettarmen Proteinen, Omega-3-Fettsäuren, Obst und Gemüse, die beste Diät Empfehlung, welche Patienten bezüglich der Prävention eines PCa zu geben ist (Masko et al., 2013).

## 1.3 Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms

### 1.3.1 Früherkennung

1979 gelangen es Wang et al. erstmalig, ein Prostata-spezifisches Antigen (PSA) durch immunologische Verfahren in normalem, benigne hypertrophiertem und maligne verändertem Prostatagewebe nachzuweisen. Eine Aussage über das Potential dieses Antigens, v.a. bezüglich der klinischen Anwendung, konnte damals noch nicht getroffen werden (Wang et al., 2002). Bereits zwei Jahre später war es der Arbeitsgruppe von Wang möglich, das Prostata-spezifische Antigen im Blutserum nachzuweisen und einen erhöhten Wert als Frühwarnzeichen für eine Anomalie der Prostata zu deuten. Daraus ergab sich die Möglichkeit, das Prostata-spezifische Antigen als diagnostischen Serummarker des PCa zu nutzen (Wang et al., 1981). Ein bislang kontrovers diskutiertes Thema ist die Frage, ob durch die Bestimmung des PSA-Wertes die karzinomspezifische Mortalitätsrate des PCa gesenkt werden kann. Sowohl Studien des amerikanischen *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarien (PLCO) Cancer Screening Trial* als auch die der *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* befassen sich seit einigen Jahren mit dieser Fragestellung. Die amerikanische Studie konnte im Gegensatz zur europäischen Studie keine Senkung der karzinomspezifischen Mortalitätsrate durch das PSA-Screening aufzeigen (Andriole et al., 2012). In der ERSPC-Studie konnte hingegen sowohl im 11-Jahres- als auch im 13-Jahres-follow-up eine signifikante Reduktion der karzinomspezifischen Mortalitätsrate festgestellt werden (Schröder et al., 2012) (Schröder et al., 2014). Wurde das PSA in den USA bis 2012 als populationsbasierte Screening-Methode für das PCa verwendet, findet es in Deutschland nur im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung Anwendung. Diese hat es zum Ziel, „organbegrenzte aggressive Tumore bei asymptomatischen Männern {...} zu erkennen“ (Wirth et al., 2014) und ihnen somit eine potentiell kurative Therapie zukommen lassen zu können. Die aktuellen Leitlinien sehen es vor, dass Männer ab dem 45. Lebensjahr über die Möglichkeit einer Früherkennungsuntersuchung informiert werden sollten. Im Rahmen der Aufklärung sind sie über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsuntersuchung zu unterrichten. Männern, die diese dennoch wünschen, sollte die PSA-Wertbestimmung in Kombination mit einer digital-rektalen Untersuchung empfohlen werden (Wirth et al., 2014).

### **1.3.2 Diagnose und Staging**

Ergibt die Früherkennungsuntersuchung einen auffälligen Tastbefund und/oder auffälligen PSA-Wert-Anstieg, kann als ergänzende bildgebende Diagnostik ein transrektaler Ultraschall (TRUS) durchgeführt werden. Weitere bildgebende Verfahren haben sich in der Primärdiagnostik des PCa nicht durchgesetzt. Ist eine Indikation zur Prostatabiopsie gegeben, erfolgt diese unter transrektaler Ultraschallkontrolle durch die Entnahme von 10 bis 12 Gewebezyllindern (Wirth et al., 2014).

Im Rahmen des Stagings erfolgt die Stadieneinteilung anhand der aktuellen UICC-Klassifikation. Die Tumorstadien T1 bis T2 N0 M0 werden auch als lokal begrenztes PCa bezeichnet, die Stadien T3 bis T4 N0 M0 als lokal fortgeschrittenes PCa. Die Stadien N1 und/oder M1 werden auch als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes PCa angegeben. Das lokal begrenzte PCa wird anhand vom Gleason-Score, dem PSA-Wert und dem klinischen T-Stadium in die Risikogruppen nach d'Amico (niedrig, intermediär, hoch) eingeteilt. Das klinische T-Stadium wird mittels digital-rektaler Untersuchung (DRU) erhoben. Bei Patienten mit einem klinischen T1-Stadium und low-risk Parametern sind im Rahmen des Stagings keine bildgebenden Verfahren vorgesehen. Für Patienten mit einem intermediären Risiko gibt es keine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich einer Bildgebung. Bei Patienten mit einem Gleason-Score  $\geq 8$  oder einem klinischen Tumorstadium T3/T4 sollte eine CT- oder MRT-Untersuchung der Beckenorgane erfolgen. Bei Patienten, die ein histologisch gesichertes PCa mit einem PSA-Wert  $>10$  ng/ml oder einen Gleason-Score  $\geq 8$  oder einem klinischen Tumorstadium T3/T4 oder Knochenschmerzen vorweisen, sollte eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden (Wirth et al., 2014).

### **1.3.3 Therapie**

Die Therapie des PCa richtet sich sowohl nach der Tumorausdehnung und dem Progressionsrisiko des PCa als auch nach dem Alter des Patienten, dessen Komorbiditäten und vor allem dem Patientenwunsch. Eine kurative Behandlung mit dem Ziel der Heilung ist nur bei einem organbegrenzten bzw. lokal begrenzten PCa (T1/T2 N0 M0) möglich. Im Folgenden sind die allgemeinen Therapiemöglichkeiten des PCa aufgelistet, die sich in ihren Nebenwirkungen teils stark unterscheiden und

über deren Umfang die Patienten bei der Aufklärung bzw. Therapieplanung aufgeklärt werden müssen (Wirth et al., 2014):

- Active Surveillance (aktive Überwachung unter engmaschiger Kontrolle mit dem Ziel eines Therapieaufschubs)
- Watchful Waiting („langfristige Beobachtung mit verzögerter palliative und symptomorientierte Therapie“ (Wirth et al., 2014))
- Radikale Prostatektomie (Operationsverfahren: retropubisch, perineal, laparoskopisch, Roboter-assistiert laparoskopisch; mit oder ohne extendierte pelvine Lymphadenektomie)
- Salvageprostatektomie
- Perkutane Strahlentherapie (primär, adjuvant, Salvage)
- Brachytherapie (LDR-Brachytherapie beim low-risk PCa, HDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie beim intermediate- und high-risk PCa)
- Hormonablative Therapie (primär bzw. palliativ, neoadjuvant, adjuvant)
- Chemotherapie (Abitateron, Docetaxel, Sipuleucel-T, uvm.)

Bei Patienten mit einem lokal begrenzten PCa kommen neben der radikalen Prostatektomie (RP) weitere Behandlungsmöglichkeiten wie perkutane Strahlentherapie (RT), Brachytherapie und Active Surveillance (AS) als primäre Behandlungsoptionen in Frage (Wirth et al., 2014). Die *Randomized Scandinavian Prostate Cancer Group* (SPCG) konnte in ihrem 15-Jahres-follow-up feststellen, dass insbesondere Patienten unter 65 Jahre von der RP profitieren. Es zeigte sich, dass im Vergleich zu Patienten mit Watchful Waiting (WW) ein signifikanter Rückgang der Gesamtmortalität, der prostataspezifischen Mortalität und der Rate an Fernmetastasen durch die RP erreicht werden konnte (Bill-Axelsson et al., 2011). Älteren Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren und weiteren Komorbiditäten soll anstatt einer kurativen Therapie WW als Behandlungsoption angeboten werden. Neben der vollständigen Entfernung der Prostata mit tumorfreiem Resektionsrand, sollte die RP nach Möglichkeit die Erhaltung der Urinkontinenz und die der Erektionsfähigkeit zum Ziel haben (Wirth et al., 2014).

Um die heutigen Anforderungen an die RP realisieren zu können, war es jedoch ein langer Weg. Die erste partielle perineale Prostatektomie wurde 1867 in Wien von Professor Billroth durchgeführt. 1882 erfolgte dann die erste radikale Prostatektomie

durch Heinrich Leisrink. Der Patient verstarb allerdings innerhalb weniger Tage an postoperativen Komplikationen (Hatzinger et al., 2012). Es war Hugh Hampton Young vom Johns Hopkins Hospital in Baltimore, der 1904 erkannte, dass eine Heilung des PCa nur durch ein radikales Vorgehen mit Entfernung der Samenblasen, der distalen Ductus deferentes und des Blasenhalses möglich ist. Ihm gelang am 4. Juli 1904 die erste erfolgreiche radikale perineale Prostatovesikulotomie (Young, 2002). Erstmals in Europa führten Robert Proust und Joaquin Albarran 1909 in Paris eine perineale Prostatovesikulotomie nach dem Vorbild von Young durch. 1946 folgte die erste radikale retropubische Prostatovesikulotomie, durchgeführt durch Terence Millin (Hatzinger et al., 2012). Patrick Walsh erforschte 1982 an 31 radikal prostatektomierten Patienten die Ursachen postoperativer Impotenz. Er konnte feststellen, dass die Impotenz bedingt ist durch eine intraoperative Verletzung des Nervengeflechtes des Beckens, welches wichtig ist für die autonome Innervation der Corpora cavernosa (Walsh and Donker, 2002). Im folgenden Jahr gelang es ihm, die radikale retropubische Prostatovesikulotomie dahingegen zu modifizieren, dass das neurovaskuläre Nervenbündel intraoperativ geschont wird und die Erektionsfähigkeit der Patienten nach Möglichkeit erhalten bleibt (Walsh et al., 1983). Der Einzug der minimalinvasiven Chirurgie in anderen chirurgischen Disziplinen setzte sich auch in der Urologie fort. Die erste laparoskopische Prostatektomie führte William Schüssler 1991 in den USA durch (Hatzinger et al., 2012). Im Jahr 2001 operierte Jochen Binder in Frankfurt erstmalig einen PCa-Patienten nach der DaVinci-Methode (Binder and Kramer, 2001).

Nach wie vor besteht in Deutschland eine „deutliche Dominanz der RP bei lokal begrenztem PCa“ (Herden et al., 2014). Die deutsche HAROW-Studie konnte aufzeigen, dass in der Therapiewahl des lokal begrenzten PCa die RP führend ist. An zweiter und dritter Stellen folgen ihr dann RT und AS (Herden et al., 2014).

Für das lokal fortgeschrittene PCa mit einem cT3-Stadium gibt es in Deutschland aktuell keine eindeutige Empfehlung hinsichtlich einer Behandlung durch RP mit Lymphadenektomie oder Strahlentherapie in Kombination mit einer hormonablativen Therapie. Arzt und Patienten werden dazu angehalten, sich unter Abwägung der Vor- und Nachteile gemeinsam für eine der beiden Therapieoptionen zu entscheiden. Im europäischen Ausland wird hingegen die perkutane Strahlentherapie priorisiert. Bezüglich der Versorgung von cT4-Tumoren kann aufgrund fehlender Evidenz keine Empfehlung in den Leitlinien ausgesprochen werden. In der Praxis wird aber in

diesem Fall die risikoärmere primäre Strahlentherapie bevorzugt. Bei cT3-PCa sieht die aktuelle Leitlinie vor der RP eine extendierte pelvine Lymphadenektomie vor, da diese Patienten ein hohes Risiko für befallene Lymphknoten vorweisen (Wirth et al., 2014).

#### **1.3.4 Nachsorge**

Bei asymptomatischen Patienten nach kurativer Therapie soll die erste Nachuntersuchung nach abgeschlossener Behandlung innerhalb von drei Monaten durchgeführt werden. In den ersten beiden Jahren erfolgen dann die weiteren Nachsorgeuntersuchungen im vierteljährlichen Abstand, mit dem dritten Jahr dann halbjährlich. Ab dem fünften Jahr werden die Nachsorgeuntersuchungen dann jährlich empfohlen. Diese Nachsorgeintervalle beziehen sich auf Patienten, deren bisherige Nachsorge unauffällig war. Inhalt der Nachsorgeuntersuchungen ist die Bestimmung des PSA-Wertes im Serum. Unter einem biochemische Rezidiv nach RP versteht man den Anstieg des PSA-Wertes auf  $>0,2\text{ng/ml}$  in mindestens zwei Messungen. Das biochemische Rezidiv nach alleiniger Strahlentherapie ist definitionsgemäß der Anstieg des PSA-Wertes von  $>2\text{ng/ml}$  über den Nadir-PSA-Wert nach abgeschlossener primärer Behandlung in mindestens zwei Messungen (Wirth et al., 2014).

#### **1.4 Veränderung der Tumoreigenschaften**

In den letzten zwei Jahrzehnten kam es durch die Einführung opportunistischer PSA-Tests in Europa zu Veränderungen der Tumoreigenschaften bei Patienten mit einem PCa. Die Arbeitsgruppe von Martin Dörr am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians Universität in München stellte anhand von Krebsregisterdaten fest, dass es im Beobachtungszeitraum von 1990 bis 2010 zu einer Verdopplung der PCa-Inzidenzrate von 55/100.000 auf 106/100.000 gekommen ist. Dieser Anstieg betraf v.a. die T1- und T2-PCa in den frühen 1990ern. Die Stadienmigration hin zu mehr organbegrenzten PCa lässt sich am ehesten durch die Einführung von PSA-Tests in Europa zum gleichen Zeitpunkt erklären (Dörr et al., 2015). Ähnliche Ergebnisse

konnte eine italienische Studie aus dem Jahr 2008 für radikal prostatektomierte Patienten aufzeigen. Im Beobachtungszeitraum von 1991 bis 2006 kam es ebenfalls zu einem deutlichen Inzidenzanstieg der organbegrenzten PCa. Darüber hinaus zeigte sich für den gleichen Zeitraum ein signifikanter Rückgang des präoperativen medianen PSA-Wertes von 12 ng/ml auf 6 ng/ml. Sowohl die Zunahme an organbegrenzten PCa als auch die Abnahme des präoperativen medianen PSA-Wertes führten die Italiener auf die Anwendung von opportunistischen PSA-Tests in Italien zurück (Bollito et al., 2008). Eine im Jahr 2011 veröffentlichte Studie eines Hamburger tertiary care center Kollektivs zeigte zunächst bei Patienten nach RP einen Anstieg der organbegrenzten PCa mit einem Gleason-Score von 6 von 48% im Jahr 2000 auf 53% im Jahr 2004. Gleichzeitig kam es zu einem Rückgang von nicht-organbegrenzten PCa. Ab dem Jahr 2005 haben Budäus et al. für dieses Kollektiv eine inverse Stadienmigration mit Zunahme von nicht-organbegrenzten PCa sowie einem Anstieg von PCa mit aggressiveren Tumoreigenschaften beschrieben (Budäus et al., 2011).

### **1.5 Fragestellung**

Der von Budäus publizierte Artikel gab den Anlass, sowohl die aufgezeigte Stadienmigration als auch Veränderungen von Tumoreigenschaften bei Patienten mit PCa nach RP in einem deutschlandweiten Kollektiv zu verifizieren. Die Datenbank des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ am Klinikum rechts der Isar bot sich aufgrund der großen Anzahl von eingeschlossenen Patienten für diese Analyse an. Unabhängig ihrer Familienanamnese sollen die Daten von Patienten erhoben werden, die im Zeitraum von 1998 bis 2012 radikal prostatektomiert wurden. Die Analyse der präoperativen Parameter beinhaltet den PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose und die Risikoklassifizierung nach d’Amico. Die Analyse der postoperativen Parameter umfasst das Alter zum Zeitpunkt der Operation (OP), das pathologische Tumor- und Lymphknotenstadium, die Organbegrenzung, den pathologischen Gleason-Score sowie das pathologische Grading. Die Parameter sollen zum einen auf ihre Häufigkeitsverteilung hin untersucht werden und zum anderen soll mit Hilfe statistischer Tests überprüft werden, ob ein Trend in den Parametern über den Beobachtungszeitraum nachweisbar ist.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“**

Das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ wurde 1993 an der urologischen Klinik der Universität Ulm in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Humangenetik durch Herrn Dr. T. Paiss initiiert. Inhalt dieses Projektes war es zunächst, Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf das Prostatakarzinom zu rekrutieren. Seitdem Frau PD Dr. K. Herkommer 1999 die ärztliche Leitung übernommen hat, erfolgt eine systematische Aufnahme der Patienten anhand ihrer klinischen Daten und unabhängig von der Familienanamnese. Diese werden in einer Access-Datenbank verwaltet und gespeichert. Seither werden die Patienten bundesweit durch kooperierende Rehabilitationskliniken, Akutkrankenhäuser und niedergelassene Urologen für das Projekt rekrutiert.

Im Oktober 2006 erfolgte der Umzug des klinischen Teils des nationalen Forschungsprojekts unter Frau PD Dr. med. K. Herkommer nach München an die urologische Klinik des Universitätsklinikums rechts der Isar. Der genetische Teil verblieb in Ulm unter der Leitung von Frau PD Dr. rer. nat. C. Maier.

In der Datenbank des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ befinden sich aktuell mehr als 37.000 Patienten aus über 29.000 Familien. Die Untersuchung der Patienten auf genetische Ursachen des PCa, die Betreuung dieser Familien sowie die Verwaltung von Nachsorgedaten sind die momentanen Schwerpunkte des Projektes.

### **2.2 Patientenrekrutierung**

Das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit umfasst 10.323 Patienten mit PCa, die im Zeitraum von 1998 bis 2012 radikal prostatektomiert wurden. Die analysierten Daten wurden anhand von deutschlandweit verschickten Fragebögen erfasst, die im Folgenden näher erläutert werden. Aufgrund dieser Art der Datenerhebung traten in einigen der untersuchten Parametern durch fehlende Angaben Missings auf.

Der Erstkontakt zu den Patienten erfolgt überwiegend durch Rehabilitationskliniken, im Weiteren auch durch niedergelassene Urologen, seltener durch andere

Akutkrankenhäuser. Von diesen Kooperationspartnern erhalten die Patienten den Ersterhebungsbogen (siehe 2.2.1) und werden in Form eines Informationsblattes über das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ aufgeklärt. Zur Erfassung der klinischen Daten bekommen die Patienten nach Rücklauf des Ersterhebungsbogens den Klinische-Daten-Fragebogen (KDB) (siehe 2.2.3) zugeschickt. Durch die Aufnahme der Patienten in der Datenbank erhalten sie im Verlauf einmal im Jahr einen Nachsorgefragebogen (siehe 2.2.4), welcher zur Aktualisierung der Daten dient.

### **2.2.1 Ersterhebungsbogen**

Der sogenannte Ersterhebungsbogen wird durch die Kooperationspartner an die Patienten ausgeteilt und stellt den Erstkontakt dar. Seit Einführung der *Diagnosis Related Groups* (DRG's) 2004 hat sich die Liegedauer der Patienten in den Kliniken deutlich verkürzt, wodurch seither die Rekrutierung vor allem durch die Rehabilitationskliniken und niedergelassene Urologen und weniger durch die Akutkrankenhäuser erfolgt. Diese Form der Patientenakquise hat zur Folge, dass der Großteil der Patienten eine kurative Therapie (radikale Prostatektomie, Radiatio) erhalten hat und es sich um ein deutschlandweites Kollektiv handelt.

Der doppelseitige Fragebogen erfasst folgende Daten:

- Name, Vorname, Geburtsdatum, Adresse, Telefonnummer
- Behandelnde Klinik
- Datum der Diagnose
- Behandlung des Prostatakarzinoms: Prostataentfernung nerverhaltend/ nicht nerverhaltend, Hobelung, Hormonentzug, Strahlentherapie, Sonstiges
- Familienanamnese: Angehörige mit Prostatakrebs oder anderen Krebserkrankungen (lebend / verstorben)
- Angabe von erstgradigen Angehörigen (Vater, Mutter, Geschwister) mit Geburtsjahr, lebend/ verstorben, Sterbejahr
- Anzahl Töchter/ Söhne
- Einverständniserklärung

### **2.2.2 Datenbank**

Anhand des Ersterhebungsbogens wird der Patient als Indexpatient in die Access 4.0 Datenbank eingegeben. Jeder angelegte Patient erhält einen Probandencode, welcher sich aus der Familien-ID und der Probanden-ID zusammensetzt. Die Eingabe der Angehörigen des Indexpatienten erfolgt nach einer festgelegten Reihenfolge:

1. Angehörige mit Prostatakrebs
2. Angehörige mit anderen Tumorerkrankungen
3. Eltern
4. Geschwister
5. weitere Angehörige

Anhand dieser Angaben erfolgt die Festlegung des Familienstatus in sporadisch, familiär bzw. hereditär, der im Laufe der Zeit ggf. bei einem neudiagnostizierten PCa in der Familienanamnese aktualisiert wird.

### **2.2.3 Klinische-Daten-Fragebogen**

Nach Eingang des Ersterhebungsbogens wird der Klinische-Daten-Fragebogen (KDB) an die Patienten verschickt. Ziel dieses Bogens ist es, die klinischen Daten der Patienten in Bezug auf ihre Prostatakarzinomerkrankung systematisch zu erfassen und einzugeben. Hierbei handelt es sich um einen zweiseitigen Bogen, bei dem die Vorderseite vom Patienten, die Rückseite vom behandelnden Urologen auszufüllen ist.

Vom Patienten sind folgenden Angaben zu machen:

- Wodurch wurde der Prostatakrebs bei Ihnen diagnostiziert?
- Wie viele unauffällige Vorsorgeuntersuchungen wurden vor der Entdeckung des Prostatakrebses durchgeführt?
- Sind weitere Angehörige an Prostatakrebs erkrankt?
- Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung
- PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung

- Wird/ wurde bei Ihnen eine Bestrahlung im Zusammenhang mit dem Prostatakrebs durchgeführt? (wenn ja, Zeitraum)
- Wird/ wurde bei Ihnen eine Hormontherapie (Monatsspritzen/ 3-Monatsspritzen/ Tabletten) (wenn ja, Zeitraum)
- Werden/ wurden sonstige Behandlungen im Zusammenhang mit dem Prostatakrebs durchgeführt? (wenn ja, welche)

Vom Urologen sind folgende Angaben zu machen:

- PSA-Wert bei Diagnose
- Digitorektaler Befund bei Diagnose
- Transrektaler Sono-Befund bei Diagnose
- Diagnose durch: Biopsie/ Transurethrale Resektion der Prostata (Turpen and Rosser)
- Anzahl der Stanzzyylinder (insgesamt/ positiv; links, rechts)
- Histologie der Biopsie: Grading, Gleason-Score
- Behandlung des PCa: radikale Prostatektomie, palliative TURP, Strahlentherapie (kurativ/ palliativ), Hormonentzug, Sonstiges
- Histologisches Stadium der Prostataentfernung: TNM, Grading, Gleason, Resektionsrand
- PSA-Werte seit Therapiebeginn
- Letzte Nachsorgeuntersuchung: Datum, PSA-Wert

#### **2.2.4 Nachsorgefragebogen**

Der Nachsorgefragebogen wird jährlich an alle Patienten verschickt, von denen in der Datenbank klinische Daten vorhanden sind. Ziel dieses Bogens ist es, den Status des Patienten anhand der Befunde der Nachsorgeuntersuchungen zu verifizieren und am PCa neu erkrankte Angehörige aufzunehmen. Dies kann gegebenenfalls eine Änderung des Familienstatus (sporadisch, familiär, hereditär) zur Folge haben.

Der doppelseitige Fragebogen erfasst folgende Daten:

- Sind in den letzten beiden Jahren weitere Angehörige am PCa erkrankt?
- Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung

- PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung
- Wird/ wurde bei Ihnen eine Bestrahlung im Zusammenhang mit dem PCa durchgeführt? (wenn ja, Zeitraum)
- Wird/ wurde bei Ihnen eine Hormontherapie (Monatsspritzen/ 3-Monatsspritzen/ Tabletten) durchgeführt? (wenn ja, Zeitraum)
- Werden/ wurden sonstige Behandlungen im Zusammenhang mit dem Prostatakrebs durchgeführt? (wenn ja, welche)

Auf der Rückseite des Nachsorgebogens werden zu wechselnden Begleitprojekten Angaben erbeten.

### **2.2.5 Familienfragebogen**

Der Familienfragebogen wird an Familien verschickt, die in Bezug auf die genetischen Ursachen des familiären Prostatakarzinoms sehr interessant erscheinen. Hierbei handelt es sich um Familien, in denen entweder sehr viele Angehörige an PCa erkrankt sind oder die Erkrankungsfälle vor dem 55. Lebensjahr diagnostiziert wurden.

### **2.3 Klinische Parameter**

Durch die Auswertung des Klinische-Daten-Fragebogens können folgende Parameter bestimmt werden:

- Alter bei Diagnose
- PSA-Wert bei Diagnose
- cT-Stadium anhand der Biopsie
- cGleason-Score anhand der Biopsie
- cGrading anhand der Biopsie
- M-Stadium: durch Staging diagnostizierte Metastasen

## 2.4 Parameter nach radikaler Prostatektomie

Unter der Voraussetzung, dass der Patient sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen hat, kann im folgenden Schritt eine histologische Untersuchung des Operationspräparates durch den Pathologen erfolgen. Durch diese Auswertung werden folgende Parameter erfasst:

- pT-Stadium (pathologisches Tumorstadium)
- pN-Stadium (pathologisches Lymphknotenstadium)
- pGleason-Score
- pGrading
- R0-Status

## 2.5 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation ist die international anerkannteste und am häufigsten verwendete Tumorklassifizierung. Sie dient neben dem Staging von Tumorerkrankungen der Behandlungsplanung sowie der Prognoseabschätzung und bildet die Basis für weiterführende Untersuchungen bzw. Therapien. Da jede Tumorentität unterschiedliche Charakteristika aufweist, ist jede TNM-Klassifikation tumorspezifisch. Es handelt sich hierbei um ein mehrdimensionales System (T, N, M). T steht für Tumorstadium und beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors. Das N-Stadium (n=node) charakterisiert das Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen und das M-Stadium beschreibt das Vorliegen bzw. das Fehlen von Metastasen bzw. Fernmetastasen.

Die TNM-Klassifikation der vorliegenden Arbeit ist die des Prostatakarzinoms der UICC von 2002 und wird im Folgenden beschrieben (Adam et al., 2008).

### **T-Stadium:**

TX: Keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors möglich

T0: Kein Hinweis auf Primärtumor

T1: Tumor klein und nicht tastbar, zufälliger Befund bei Prostataoperation oder erhöhter PSA-Werte

- T1a: weniger als 5% Befall
- T1b: mehr als 5% Befall
- T1c: Diagnose des Tumors durch Feinnadelbiopsie

T2: Tumor ist organbegrenzt und nicht kapselüberschreitend

- T2a:  $\leq 50\%$  eines Seitenlappens befallen
- T2b:  $> 50\%$  eines Seitenlappens befallen
- T2c: beide Seitenlappen befallen

T3: Tumor ist organüberschreitend und kapseldurchbrechend

- T3a: extrakapsuläre Ausbreitung ohne Infiltration der Samenblasen
- T3b: extrakapsuläre Ausbreitung mit Infiltration der Samenblasen

T4: Tumor infiltriert Nachbarstrukturen oder ist fixiert

#### **N-Stadium:**

- NX: keine Aussage über regionäre Lymphknotenmetastasen möglich
- N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden

#### **M-Stadium:**

- MX: Fernmetastasen sind nicht beurteilbar
- M0: keine Fernmetastasen nachweisbar
- M1: Fernmetastasen nachweisbar

Sofern ein Stadium  $\leq pT2c$  N0 M0 vorliegt, spricht man von einem lokal begrenzten Prostatakarzinom. Ab einem Stadium  $\geq pT3$  und / oder pN1 besteht ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom, bei dem die kurativen Therapieoptionen limitiert sind (Wirth et al., 2014).

## 2.6 Grading

### 2.6.1 Histologisches Grading nach Gleason

Der Gleason-Score wurde 1966 von Donald F. Gleason zur histologischen Beurteilung des PCa entwickelt. Dieses Gradingssystem ist international anerkannt zur Beurteilung der Malignität des PCa und dient als wichtiger prognostischer Faktor. Hierbei handelt es sich um ein rein morphologisches Grading. Neben dem Grad der Drüsendifferenzierung werden die unterschiedlichen Wachstumsmuster eines Präparates betrachtet. Eine zytologische Beurteilung erfolgt nicht. Je nach Wachstumsmuster wird ein Gleason-Grad von 1-5 vergeben, welcher in der Summe einen Gleason-Score von 2-10 ergibt.

Der „klassische“ Gleason-Score setzt sich aus der Summe des häufigsten und des zweithäufigsten Musters zusammen. Wenn zum Beispiel das aggressivere Muster in einem Präparat seltener vorkommt, berechnet sich der Gleason-Score als  $3+4=7a$ . Sollte das aggressivere Muster jedoch häufiger vorliegen, ergibt sich der Gleason-Score  $4+3=7b$ .

Der Gleason-Score wurde 2005 durch die *International Society of Urological Pathology* (ISUP) angepasst. Seither berechnet sich der modifizierte Gleason-Score für Stanzbiopsien aus der Summe des häufigsten, des zweithäufigsten und des aggressivsten Musters. Wobei hier zu berücksichtigen ist, dass das niedriggradigere Zweitmuster  $>5\%$  sein muss, um im Score gewertet zu werden. Das aggressivste Muster geht unabhängig seiner Prozentzahl immer in den Gleason-Score mit ein. Die Gleason-Summe für das Prostatektomiepräparat berechnet sich weiterhin nach dem klassischen Gleason-Score, wobei das aggressivste Muster zusätzlich notiert werden kann (Delahunt et al., 2012).

### 2.6.2 Histologisches Grading nach WHO/ Mostofi

Das ursprüngliche WHO-Grading nach Mostofi bewertet das Prostatakarzinom anhand des Differenzierungsgrades der Zellkerne und des Drüsenmusters. Daraus ergeben sich folgende WHO-Differenzierungsgrade für das Prostatakarzinom:

- G X: Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G 1: gut differenziert

- G 2: mäßig differenziert
- G 3: schlecht differenziert oder undifferenziert

Dieses Gradingssystem ist neben dem Gleason-Score in Deutschland das am häufigsten verwendete und anerkannteste (Adam et al., 2008).

2002 wurde das WHO-Grading nach Mostofi modifiziert. Danach berechnet sich der WHO-Grad aus der Summe der geweblichen Tumordifferenzierung und dem Grad der nukleären Anaplasie.

#### **Punktwertung für gewebliche Differenzierung:**

- Score 1: Tumorgewebe besteht ausschließlich aus gut differenzierten Drüsenelementen
- Score 2: neben gut differenzierten Anteilen sind auch mäßig differenzierte kribiforme Strukturen nachweisbar
- Score 3: Tumorgewebe schließt weniger als 15% schlecht differenzierter Strukturen ein
- Score 4: schlecht differenzierte Tumoranteile machen 16-25% aus
- Score 5: Tumor besteht zu mehr als 25% aus schlecht differenzierten Strukturen

#### **Grad der nukleären Anaplasie:**

- Grad I: leichte Anaplasie.
- Grad II: mäßige Anaplasie
- Grad III: ausgeprägte Anaplasie

Aus der Summe von Differenzierungs- und Anaplasiescore ergibt sich ein WHO-Grad, welcher demzufolge zwischen 2 und 8 liegen kann (Helpap and Wittekind, 2006).

### **2.6.3 Histologisch-zytologisches Grading nach Helpap**

Dieses Gradingssystem wurde unter anderem von dem deutschen Pathologen Burkhard Helpap entwickelt. Im deutschsprachigen Raum ist es ebenfalls als Grading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises Prostatakarzinom bzw. als Deutsches Gradingssystem nach Helpap bekannt. Da dieses Grading international nicht

angewendet wird und bisher nur in Deutschland gebraucht wird, besteht bisher keine internationale Vergleichbarkeit. Im Gegensatz zum Gleason-Score wird im Grading nach Helpap neben der Drüsendifferenzierung (0-3) auch der Grad der Kernaplasie (0-2) bestimmt. Somit erfolgt eine Bewertung von morphologischen und zytologischen Kriterien. Dies hat eine verbesserte und zuverlässigere Detektion von low-grade PCa zur Folge (Helpap and Kollermann, 2012).

### **2.7 d'Amico-Risikoklassifizierung**

Diese Risikoklassifizierung wurde 1998 von d'Amico zur Einschätzung der biologischen Aggressivität eines lokal begrenzten PCa entwickelt. Anhand dieser kann eine Abschätzung über das biochemische Rezidivrisiko nach radikaler Prostatektomie erfolgen. Eingeteilt werden die Patienten anhand vom präoperativen PSA-Wert, dem Gleason-Score der Biopsie und dem klinischen T-Stadium in drei Risikogruppen: niedriges, mittleres und hohes Risiko.

#### **Niedriges Risiko:**

- $\leq cT2a$
- und PSA  $\leq 10\text{ng/ml}$
- und Gleason-Score  $\leq 6$

#### **Mittleres Risiko:**

- cT2b
- oder PSA  $>10 - \leq 20\text{ng/ml}$
- oder Gleason-Score 7

#### **Hohes Risiko:**

- cT2c
- oder PSA  $>20\text{ng/ml}$
- oder Gleason-Score  $\geq 8$

Für die einzelnen Risikogruppen (niedriges, mittleres und hohes Risiko) ergibt sich ein 5-Jahres-Risiko-PSA-Progress von <25%, 25 – 50% bzw. >50% (Wirth et al., 2014) (D'Amico et al., 1998).

## **2.8 Untersuchte Parameter**

Für die vorliegende Arbeit wurden folgende Parameter mit ihren Untergruppen analysiert:

### **PSA-Wert bei Diagnose in ng/ml:**

- $\leq 4$
- $>4 - \leq 10$
- $>10$

### **Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Operation:**

- $\leq 55$  Jahre
- $>55 - \leq 65$  Jahre
- $>65 - \leq 75$  Jahre
- $>75$  Jahre

### **Tumorausdehnung nach der TNM-Klassifikation:**

- $\leq pT2c$
- pT3a
- pT3b
- pT4
- organbegrenzt/ organüberschreitend

### **Tumormorphologie nach dem Gleason-Score:**

- 8 – 10
- $\leq 6$
- 7
- 7 (3+4)
- 7 (4+3)

### **Tumordifferenzierung nach dem WHO-Grading:**

- GI
- GII
- GIII

### **Lymphknoten-Stadium nach der TNM-Klassifikation:**

- Nx
- pN0
- pN1

### **d'Amico-Risikoklassifizierung:**

- niedriges Risiko
- mittleres Risiko
- hohes Risiko

## **2.9 Statistische Auswertung**

In Kooperation mit dem Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie unter der Leitung von Frau Prof. M. Kron in Ulm erfolgte die statistische Auswertung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden qualitative Merkmale anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten veranschaulicht. Quantitative Merkmale wurden als Anzahl, Mittelwert und Median bestimmt. Aufgrund des langen Analysezeitraumes wurde mit dem Jonckheere-Terpstra-Test geprüft, ob ein Trend in den klinischen Parametern über die Jahre vorliegt. Die Anwendung gängiger Rundungsregeln führte teilweise zu Anteilssummen größer bzw. kleiner 100% in den Häufigkeitsverteilungen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie umfasst 10.323 Patienten, die im Zeitraum von 1998 bis 2012 deutschlandweit radikal prostatektomiert wurden. Die untersuchten Parameter wurden nach dem Jahr der Diagnose beziehungsweise der Operation analysiert. Eine Übersicht sowohl über die klinischen als auch die pathologischen Daten für das Gesamtkollektiv ist in Tabelle 1 ersichtlich (siehe Tabelle 1 und 2).

**Tabelle 1: deskriptive Charakteristika der 10.323 Patienten mit radikaler Prostatektomie in den Jahren 1998-2012**

	%	n
Patienten		10323
Medianes Alter zum Zeitpunkt der OP, Jahre		65.3
Medianer PSA-Wert bei Diagnose, ng/ml		7.6
Risikoklassifizierung nach d'Amico		
low	32.9	3066
intermediate	46.8	4369
high	20.3	1894
Pathologisches Tumorstadium		
≤pT2c	67.9	7004
pT3a	18.0	1858
pT3b	11.9	1232
pT4	2.2	229
Pathologisches Lymphknotenstadium		
Nx	10.6	1093
pN0	82.3	8492
pN1	7.1	738
Organbegrenzung		
≤pT2c N0 M0	66.8	6896
≥pT3 u./o. pN1	33.2	3427
Pathologischer Gleason-Score des OP-Präparates		
≤6	46.3	4084
7	7.9	698
7 (3+4)	23.5	2067
7 (4+3)	9.0	797
8-10	13.2	1167
Pathologisches Grading		
GI	3.4	348
GII	68.9	7039
GIII	27.7	2824

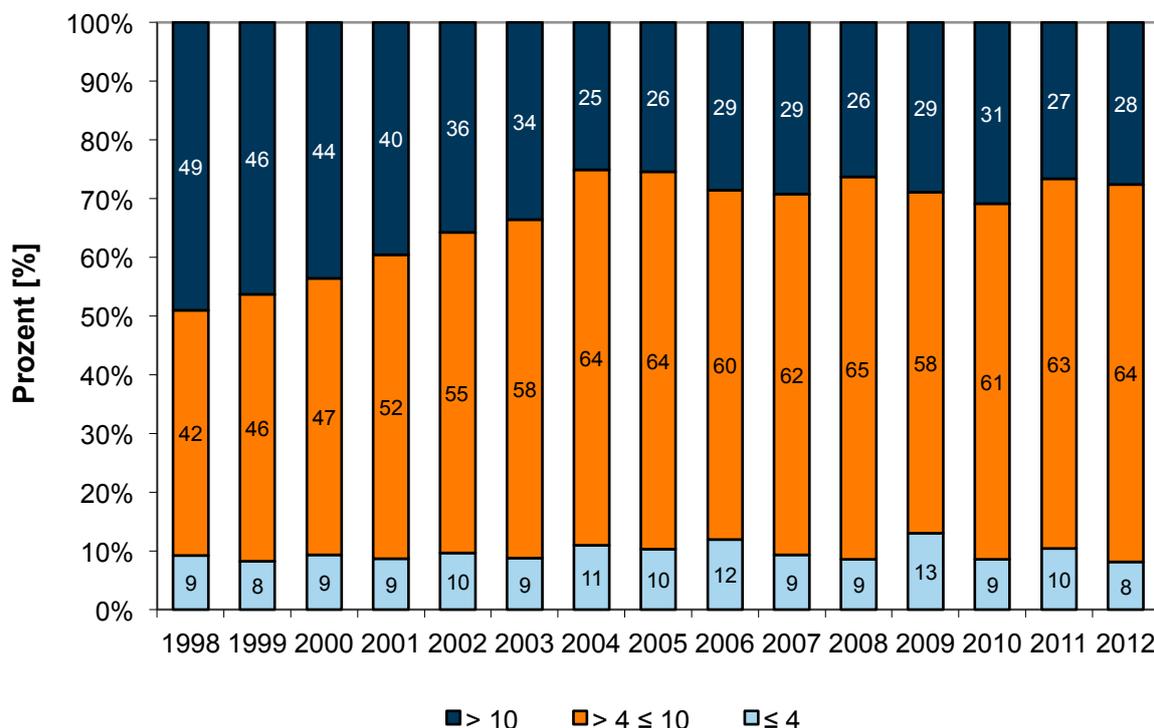
**Tabelle 2: Anzahl der Patienten des Gesamtkollektivs, medianes Alter zum Zeitpunkt der OP in Jahre und medianer PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose in ng/ml pro Jahr von 1998-2012**

<b>Jahr</b>	<b>Anzahl der Pateinten</b>	<b>Medianes Alter bei OP in Jahre</b>	<b>Medianer PSA-Wert bei Diagnose in ng/ml</b>
<b>1998</b>	541	63.2	10.0
<b>1999</b>	645	63.6	9.6
<b>2000</b>	766	63.6	9.1
<b>2001</b>	1183	64.7	8.3
<b>2002</b>	994	63.8	7.8
<b>2003</b>	664	63.8	7.7
<b>2004</b>	968	64.9	6.9
<b>2005</b>	1006	65.1	6.8
<b>2006</b>	813	65.9	7.0
<b>2007</b>	814	66.0	7.2
<b>2008</b>	482	66.5	6.9
<b>2009</b>	408	66.2	7.1
<b>2010</b>	373	66.2	7.1
<b>2011</b>	383	65.9	7.0
<b>2012</b>	283	66.0	7.0
<b>1998-2012</b>	<b>10323</b>	<b>65.3</b>	<b>7.6</b>

## 3.2 präoperative Parameter

### 3.2.1 PSA-Wert bei Diagnose

Bei der Einteilung der Patienten anhand des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose wurden diese in die Gruppen  $\leq 4$  ng/ml,  $>4 - \leq 10$  ng/ml und  $>10$  ng/ml unterteilt. Für die Patienten mit einem PSA-Wert von  $\leq 4$  ng/ml kann für den Zeitraum von 1998 bis 2012 eine relativ gleichbleibende Verteilung mit Prozentzahlen von 8% bis 13% beobachtet werden. Bei den Patienten mit einem PSA-Wert von  $>4 - \leq 10$  ng/ml kam es von 1998 bis 2005 zu einer Zunahme von 42% auf 64%. Seither ist der Anteil dieser Gruppe bis 2012 relativ konstant. Von 1998 bis 2004 ist es in der Patientengruppe mit einem PSA-Wert von  $>10$  ng/ml zu einer Abnahme von 49% auf 25% gekommen. Von 2005 bis 2010 kam es zu einer Zunahme von 26% auf 31%. Seither stellt sich eine erneut abnehmende Entwicklung bis auf 28% dar (siehe Abbildung 1 und Tabelle 3).

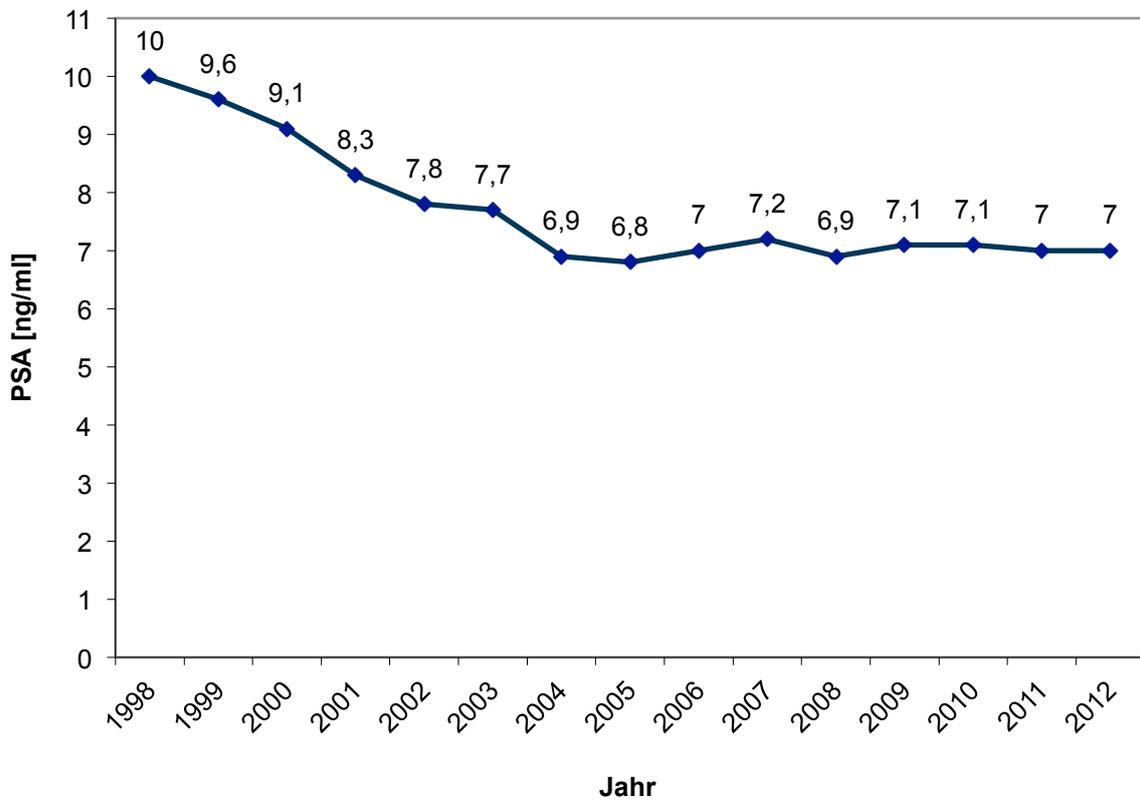


**Abbildung 1: Trend über die Jahre 1998-2012 der diagnostizierten Prostatakarzinome eingeteilt anhand der PSA-Wert-Gruppen zum Zeitpunkt der Diagnose in ng/ml ( $p < 0,001$ )**

**Tabelle 3: Einteilung der Patienten anhand des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose in ng/ml in den Jahren 1998-2012**

Jahr	PSA-Wert in ng/ml		
	≤4	>4 - ≤10	>10
	9.7% (n=1002) % (n)	56.9% (n=5868) % (n)	33.4% (n=3453) % (n)
<b>1998</b>	9.2 (50)	41.8 (226)	49.0 (265)
<b>1999</b>	8.2 (53)	45.5 (293)	46.3 (299)
<b>2000</b>	9.3 (71)	47.1 (361)	43.6 (334)
<b>2001</b>	8.6 (102)	51.8 (613)	39.6 (468)
<b>2002</b>	9.7 (96)	54.6 (543)	35.7 (355)
<b>2003</b>	8.7 (58)	57.7 (383)	33.6 (223)
<b>2004</b>	11.0 (106)	63.9 (619)	25.1 (243)
<b>2005</b>	10.3 (104)	64.2 (646)	25.5 (256)
<b>2006</b>	11.9 (97)	59.6 (484)	28.5 (232)
<b>2007</b>	9.3 (76)	61.5 (500)	29.2 (238)
<b>2008</b>	8.5 (41)	65.1 (314)	26.4 (127)
<b>2009</b>	13.0 (53)	58.1 (237)	28.9 (118)
<b>2010</b>	8.6 (32)	60.6 (226)	30.8 (115)
<b>2011</b>	10.4 (40)	63.0 (241)	26.6 (102)
<b>2012</b>	8.1 (23)	64.3 (182)	27.6 (78)

Betrachtet man den Trend des medianen PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose über die Jahre von 1998 bis 2012, ist dieser von 10 ng/ml auf 7 ng/ml gesunken. Der mediane PSA-Wert über den gesamten Zeitraum liegt bei 8 ng/ml (siehe Abbildung 2 und Tabelle 2).

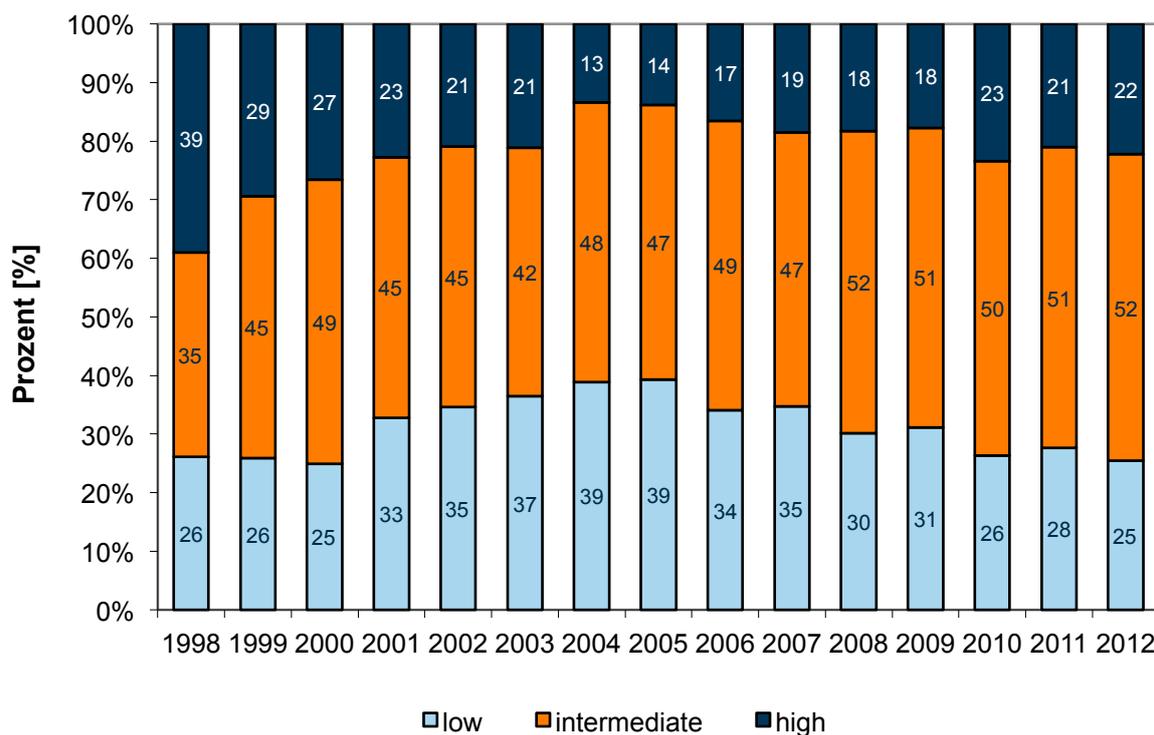


**Abbildung 2: Trend über die Jahre 1998-2012 des medianen PSA-Wertes der Patienten des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Diagnose in ng/ml ( $p < 0,001$ )**

### 3.2.2 Risikoklassifizierung nach d'Amico

Bei der Risikoklassifizierung nach d'Amico wurden die Patienten anhand ihrer präoperativen Parameter in Niedrig-, Mittel- bzw. Hochrisikogruppe unterteilt. Bei den Patienten mit einem Niedrigrisiko-PCa ist es von 1998 bis 2005 zu einem Anstieg von 26% auf 39% gekommen. Nach 2005 fällt der Anteil auf 25% im Jahr 2012 ab (siehe Abbildung 3 und Tabelle 4)

Für die Mittel- und Hochrisikogruppen lässt sich für den gleichen Zeitraum ein entgegengesetzter Trend feststellen. Für die Gruppe mit mittlerem Risiko zeigt sich seit 1998 eine kontinuierliche Zunahme von 35% bis auf 52% im Jahr 2012. Von 1998 bis 2004 ist es in der Hochrisikogruppe zu einem Rückgang von 39% auf 13% gekommen. Seither kommt es zu einer Zunahme bis auf 22% im Jahr 2012 (siehe Abbildung 3 und Tabelle 4).



**Abbildung 3: Trend über die Jahre 1998-2012 der diagnostizierten Prostatakarzinome eingeteilt anhand der Risikogruppen nach d'Amico (MM 2.7) (p<0,001)**

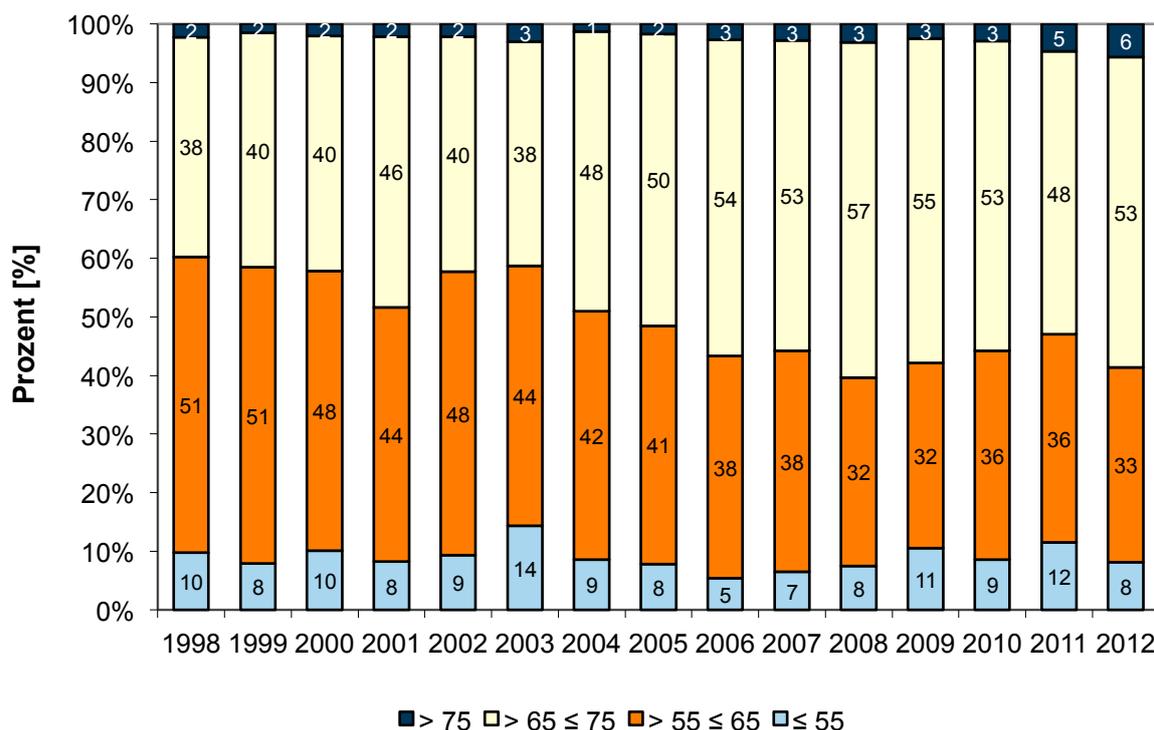
**Tabelle 4: Einteilung der Prostatakarzinome anhand von präoperativen Parametern (MM 2.7) mittels der Risikoklassifikation nach d'Amico in den Jahren 1998-2012**

Jahr	Risikogruppen nach d'Amico		
	low	intermediate	high
	32.9% (n=3066) % (n)	46.8% (n=4369) % (n)	20.3% (n=1894) % (n)
<b>1998</b>	26.1 (93)	34.9 (124)	39.0 (139)
<b>1999</b>	25.9 (117)	44.7 (202)	29.4 (133)
<b>2000</b>	25.0 (141)	48.5 (274)	26.5 (150)
<b>2001</b>	32.8 (297)	44.5 (404)	22.7 (206)
<b>2002</b>	34.6 (322)	44.5 (414)	20.9 (194)
<b>2003</b>	36.5 (240)	42.4 (279)	21.1 (139)
<b>2004</b>	38.9 (370)	47.8 (455)	13.3 (127)
<b>2005</b>	39.3 (390)	46.9 (465)	13.8 (137)
<b>2006</b>	34.1 (274)	49.4 (398)	16.5 (133)
<b>2007</b>	34.7 (279)	46.7 (375)	18.6 (149)
<b>2008</b>	30.2 (144)	51.6 (246)	18.2 (87)
<b>2009</b>	31.2 (125)	51.1 (205)	17.7 (71)
<b>2010</b>	26.4 (97)	50.3 (185)	23.3 (86)
<b>2011</b>	27.6 (105)	51.3 (195)	21.1 (80)
<b>2012</b>	25.4 (72)	52.3 (148)	22.3 (63)

### 3.3 operative Parameter

#### 3.3.1 Alter zum Zeitpunkt der Operation

Bei der Einteilung der Patienten anhand des Alters zum Zeitpunkt der OP wurden diese in die Gruppen  $\leq 55$ ,  $>55 - \leq 65$ ,  $>65 - \leq 75$  und  $>75$  Jahre unterteilt. In der Altersgruppe  $\leq 55$  Jahre findet sich von 1998 bis 2012 eine relativ gleichbleibende Verteilung mit Prozentzahlen von 5% bis 14%. Für die Altersgruppe  $>55 - \leq 65$  Jahre lässt sich von 1998 bis 2012 eine abnehmende Entwicklung bezüglich der Verteilung von 51% auf 33% feststellen. In der Altersgruppe  $>65 - \leq 75$  Jahre stellte sich von 1998 bis 2008 eine steigende Tendenz von 38% auf 57% dar. Nach 2008 fällt der Anteil auf 53% im Jahr 2012 ab. Für die Altersgruppe  $>75$  Jahre zeigte sich von 1998 bis 2009 eine relativ gleichbleibende Verteilung. Seither kommt es zu einer Zunahme bis auf 6% im Jahr 2012 (siehe Abbildung 4 und Tabelle 5).

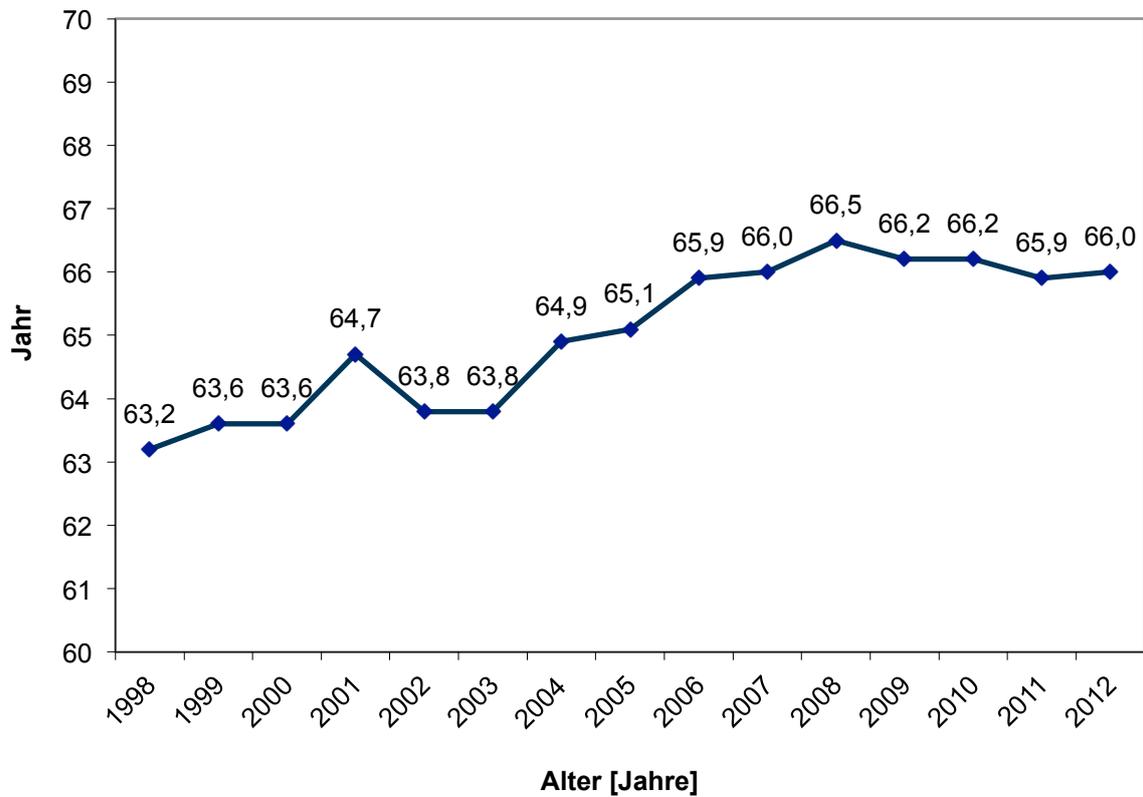


**Abbildung 4: Trend über die Jahre 1998-2012 der diagnostizierten Prostatakarzinome eingeteilt anhand der Altersgruppen der Patienten in Jahre zum Zeitpunkt der Operation (p<0,001)**

**Tabelle 5: Einteilung der Patienten anhand des Alters in Jahren zum Zeitpunkt der OP in den Jahren 1998-2012**

Jahr	Alter in Jahren			
	≤55	>55 - ≤65	>65 - ≤75	>75
	8.7% (n=903) % (n)	42.0% (n=4336) % (n)	46.9% (n=4836) % (n)	2.4% (n=248) % (n)
<b>1998</b>	9.8 (53)	50.5 (273)	37.5 (203)	2.2 (12)
<b>1999</b>	7.9 (51)	50.5 (326)	40.0 (258)	1.6 (10)
<b>2000</b>	10.1 (77)	47.8 (366)	40.1 (307)	2.0 (16)
<b>2001</b>	8.2 (97)	43.5 (514)	46.2 (547)	2.1 (25)
<b>2002</b>	9.4 (93)	48.4 (481)	40.1 (399)	2.1 (21)
<b>2003</b>	14.3 (95)	44.4 (295)	38.3 (254)	3.0 (20)
<b>2004</b>	8.6 (83)	42.4 (410)	47.8 (463)	1.2 (12)
<b>2005</b>	7.9 (79)	40.7 (409)	49.8 (501)	1.6 (17)
<b>2006</b>	5.4 (44)	37.9 (308)	54.0 (439)	2.7 (22)
<b>2007</b>	6.5 (53)	37.7 (307)	53.0 (431)	2.8 (23)
<b>2008</b>	7.5 (36)	32.2 (155)	57.3 (276)	3.0 (15)
<b>2009</b>	10.5 (43)	31.6 (129)	55.4 (226)	2.5 (10)
<b>2010</b>	8.6 (32)	35.7 (133)	52.8 (197)	2.9 (11)
<b>2011</b>	11.5 (44)	35.5 (136)	48.3 (185)	4.7 (18)
<b>2012</b>	8.1 (23)	33.2 (94)	53.0 (150)	5.7 (16)

Analysiert man den Trend des medianen Alters zum Zeitpunkt der Operation über die Jahre von 1998 bis 2012, ist dieses von 63 Jahren auf 66 Jahren angestiegen. Das mediane Alter über den gesamten Zeitraum liegt bei 65 Jahren (siehe Abbildung 5 und Tabelle 2).

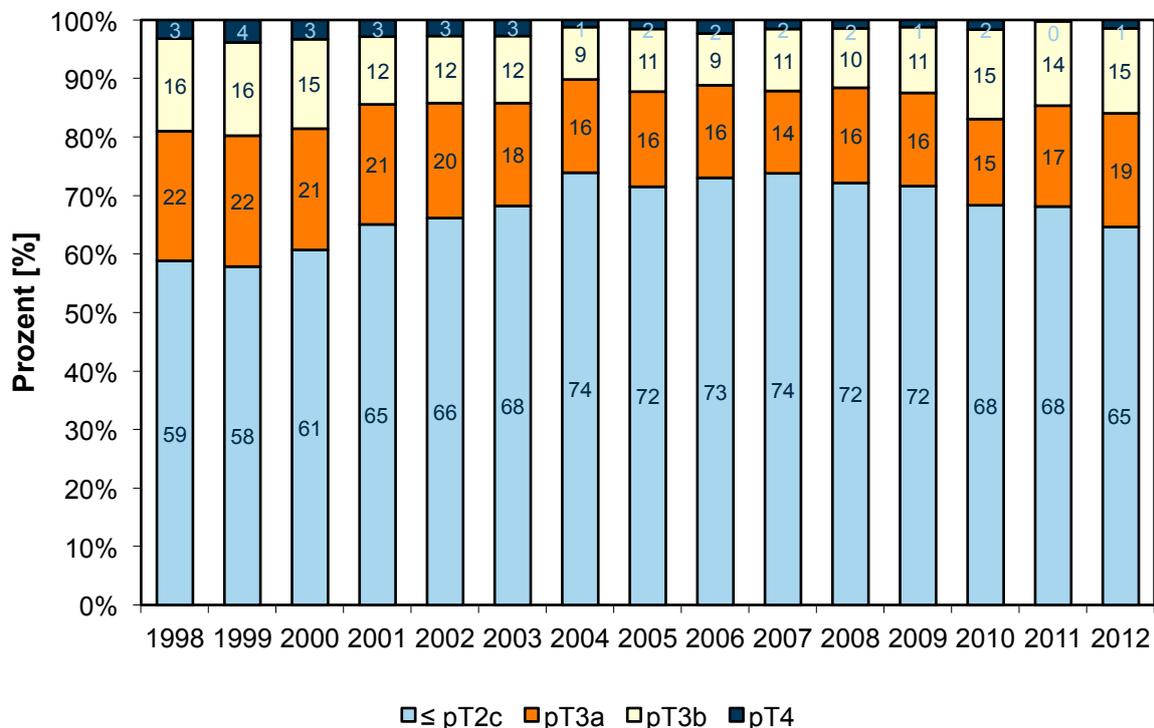


**Abbildung 5: Trend über die Jahre 1998-2012 des medianen Alters der Patienten des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der OP in Jahre ( $p < 0,001$ )**

### 3.3.2 pathologisches Tumorstadium

Bei der Einteilung der PCa anhand des pathologischen Tumorstadiums wurden die Tumore in die Gruppen  $\leq$ pT2c, pT3a, pT3b und pT4 unterteilt. Bei den PCa mit einem pathologischen Tumorstadium  $\leq$ pT2c kam es von 1998 bis 2007 zu einem Anstieg von 59% auf 74%. Nach 2007 fällt der Anteil auf 65% im Jahr 2012 ab (siehe Abbildung 6 und Tabelle 6).

Bei den PCa mit einem pathologischen Tumorstadium pT3a und pT3b zeigt sich für den gleichen Zeitraum ein entgegengesetzter Trend. Von 1998 bis 2007 ist es in der Gruppe pT3a zu einer Abnahme von 22% auf 14% gekommen. Seit 2007 kommt es zu einer Zunahme bis auf 19% im Jahr 2012. In der Gruppe pT3b ist es von 1998 bis 2006 zu einem Rückgang von 16% auf 9% gekommen. Seither steigt der Anteil auf 15% im Jahr 2012. Für die PCa mit einem pathologischen Tumorstadium pT4 stellt sich von 1998 bis 2012 ein abnehmender Trend von 3% auf 1% dar (siehe Abbildung 6 und Tabelle 6).



**Abbildung 6: Trend über die Jahre 1998-2012 der diagnostizierten Prostatakarzinome eingeteilt anhand der pathologischen Tumorstadien (p<0,001)**

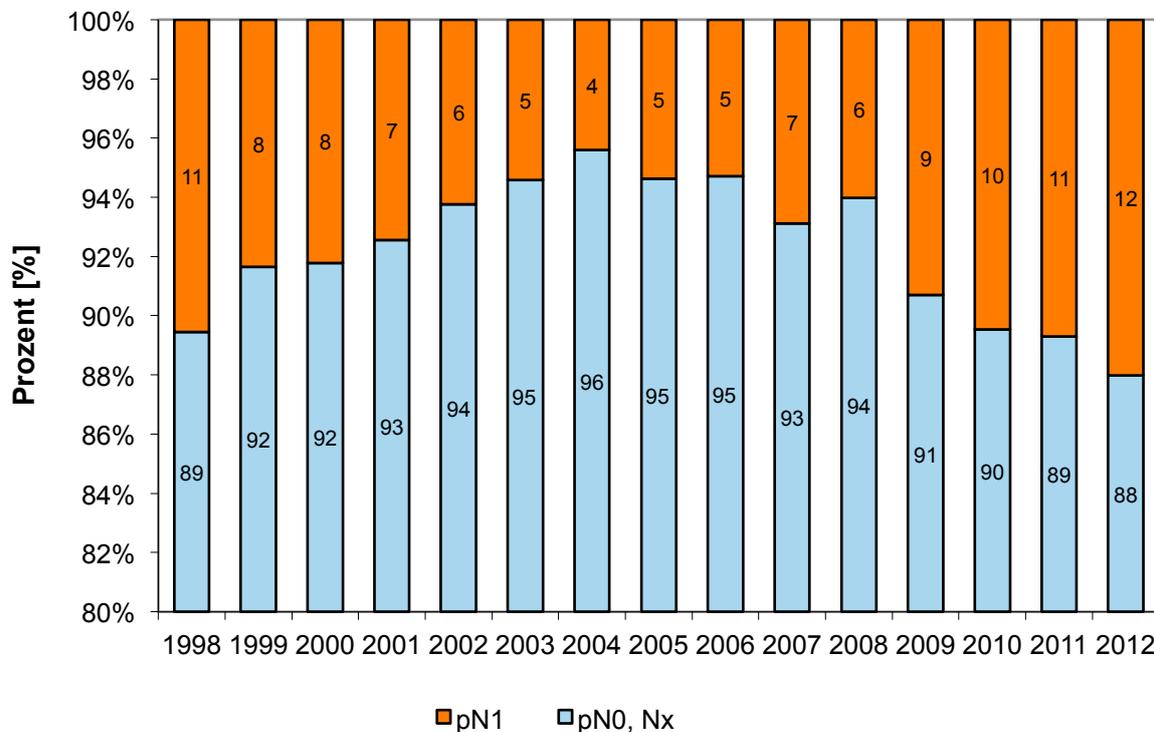
**Tabelle 6: Einteilung der Prostatakarzinome anhand des pathologischen Tumorstadiums in den Jahren 1998-2012**

Jahr	pT-Stadium			
	≤pT2c	pT3a	pT3b	pT4
	67.9% (n=7004) % (n)	18.0% (n=1858) % (n)	11.9% (n=1232) % (n)	2.2% (n=229) % (n)
<b>1998</b>	58.8 (318)	22.2 (120)	16.0 (86)	3.0 (17)
<b>1999</b>	57.8 (373)	22.3 (144)	16.0 (103)	3.9 (25)
<b>2000</b>	60.7 (465)	20.8 (159)	15.3 (117)	3.2 (25)
<b>2001</b>	65.0 (769)	20.5 (243)	11.6 (137)	2.9 (34)
<b>2002</b>	66.2 (658)	19.6 (195)	11.5 (114)	2.7 (27)
<b>2003</b>	68.2 (453)	17.6 (117)	11.5 (76)	2.7 (18)
<b>2004</b>	73.9 (715)	16.0 (155)	8.9 (86)	1.2 (12)
<b>2005</b>	71.5 (719)	16.3 (164)	10.6 (107)	1.6 (16)
<b>2006</b>	73.1 (594)	15.7 (128)	8.9 (72)	2.3 (19)
<b>2007</b>	73.8 (601)	14.0 (114)	10.6 (86)	1.6 (13)
<b>2008</b>	72.2 (348)	16.2 (78)	10.1 (49)	1.5 (7)
<b>2009</b>	71.6 (292)	15.9 (65)	11.3 (46)	1.2 (5)
<b>2010</b>	68.4 (255)	14.7 (55)	15.3 (57)	1.6 (6)
<b>2011</b>	68.1 (261)	17.2 (66)	14.4 (55)	0.3 (1)
<b>2012</b>	64.7 (183)	19.4 (55)	14.5 (41)	1.4 (4)

### 3.3.3 pathologisches Lymphknotenstadium

Bei der Einteilung der PCa anhand des pathologischen Lymphknotenstadiums wurden die Tumore in pN0, Nx und pN1 unterteilt. In der Gruppe pN0, Nx ist es von 1998 bis 2004 zu einem Anstieg von 89% auf 96% gekommen. Nach 2004 fällt der Anteil auf 88% im Jahr 2012 ab (siehe Abbildung 7 und Tabelle 7).

Für die PCa mit positiven Lymphknoten (pN1) lässt sich für den gleichen Zeitraum ein entgegengesetzter Trend feststellen. In dieser Gruppe kam es von 1998 bis 2004 zu einem Rückgang von 11% auf 4%. Seither zeigt sich eine Zunahme bis auf 12% im Jahr 2012 (siehe Abbildung 7 und Tabelle 7).



**Abbildung 7: Trend über die Jahre 1998-2012 der diagnostizierten Prostatakarzinome eingeteilt anhand der pathologischen Lymphknotenstadien (p<0,001)**

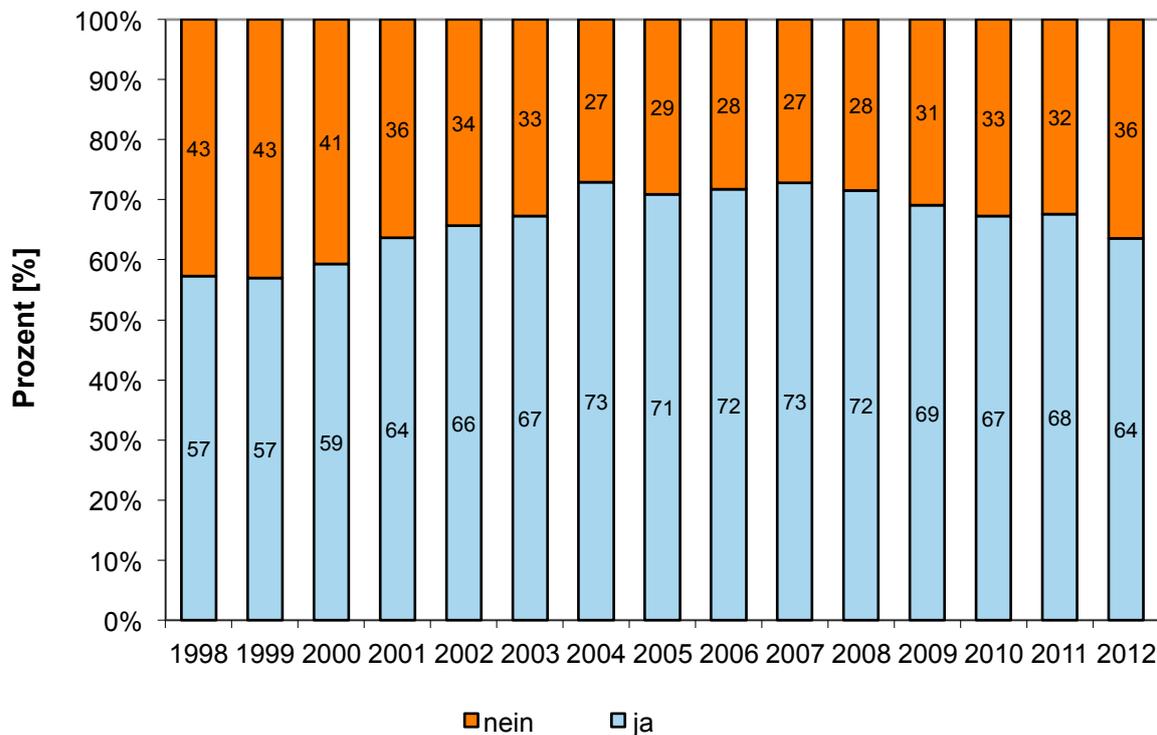
**Tabelle 7: Einteilung der Prostatakarzinome anhand des pathologischen Lymphknotenstadiums in den Jahren 1998-2012**

Jahr	pN-Stadium		
	Nx	pN0	pN1
	10.6% (n=1093) % (n)	82.3% (n=8492) % (n)	7.1% (n=738) % (n)
<b>1998</b>	7.2(39)	82.3(445)	10.5 (57)
<b>1999</b>	5.3 (34)	86.4 (557)	8.3 (54)
<b>2000</b>	6.1 (47)	85.7 (656)	8.2 (63)
<b>2001</b>	7.4 (88)	85.2 (1007)	7.4 (88)
<b>2002</b>	13.5 (134)	80.3 (798)	6.2 (62)
<b>2003</b>	12.1 (80)	82.5 (548)	5.4 (36)
<b>2004</b>	18.0 (174)	77.6 (750)	4.4 (44)
<b>2005</b>	17.5 (176)	77.1 (776)	5.4 (54)
<b>2006</b>	10.2 (83)	84.5 (687)	5.3 (43)
<b>2007</b>	12.8 (104)	80.3 (654)	6.9 (56)
<b>2008</b>	11.4 (55)	82.6 (398)	6.0 (29)
<b>2009</b>	9.6 (39)	81.1 (331)	9.3 (38)
<b>2010</b>	4.3 (16)	85.3 (318)	10.4 (39)
<b>2011</b>	4.2 (16)	85.1 (326)	10.7 (41)
<b>2012</b>	2.8 (8)	85.2 (241)	12.0 (34)

### 3.3.4 Organbegrenzung

Bei der Einteilung der PCa anhand der Organbegrenzung wurden die Tumore in organbegrenzt ( $\leq pT2c$  N0 M0) und nicht organbegrenzt ( $\geq pT3$  u./o. pN1) unterteilt. Bei den organbegrenzten PCa ist es von 1998 bis 2007 zu einer Zunahme von 57% auf 73% gekommen. Nach 2007 fällt der Anteil auf 64% im Jahr 2012 (siehe Abbildung 8 und Tabelle 8).

Bei den nicht organbegrenzten PCa lässt sich im gleichen Zeitraum ein entgegengesetzter Trend beobachten. In dieser Gruppe kam es von 1998 bis 2007 zu einer Abnahme von 43% auf 27%. Seither zeigt sich ein Anstieg bis auf 36% im Jahr 2012 (siehe Abbildung 8 und Tabelle 8).



**Abbildung 8: Trend über die Jahre 1998-2012 der diagnostizierten Prostatakarzinome eingeteilt anhand der Organbegrenzung (p<0,001)**

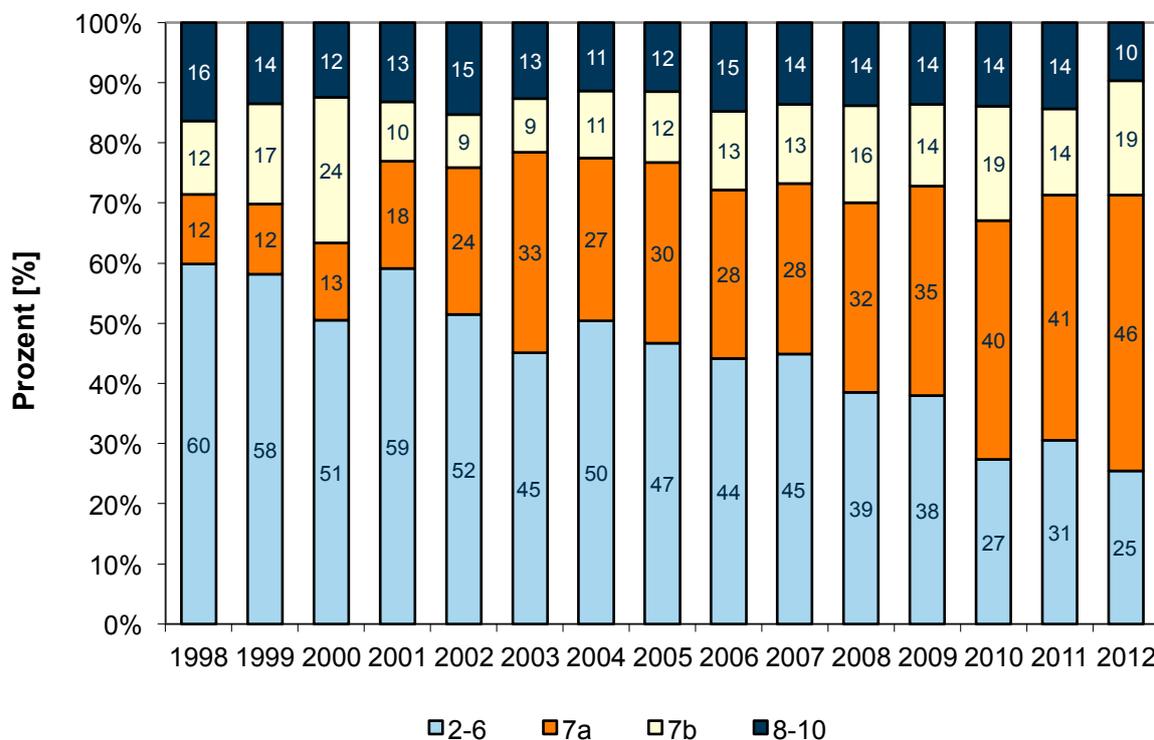
**Tabelle 8: Einteilung der Prostatakarzinome anhand der Organbegrenzung in den Jahren 1998-2012**

Jahr	organbegrenzt	
	$\leq$ pT2c N0 M0	$\geq$ pT3 u./o. pN1
	66.8% (n=6896) % (n)	33.2% (n=3427) % (n)
1998	57.3 (310)	42.7 (231)
1999	57.0 (367)	43.0 (278)
2000	59.3 (454)	40.7 (312)
2001	63.7 (753)	36.3 (430)
2002	65.7 (653)	34.3 (341)
2003	67.3 (447)	32.7 (217)
2004	72.9 (706)	27.1 (262)
2005	70.9 (713)	29.1 (293)
2006	71.7 (583)	28.3 (230)
2007	72.9 (593)	27.1 (221)
2008	71.6 (345)	28.4 (137)
2009	69.1 (282)	30.9 (126)
2010	67.3 (251)	32.7 (122)
2011	67.6 (259)	32.4 (124)
2012	63.6 (180)	36.4 (103)

### 3.3.5 pathologischer Gleason-Score

Bei der Einteilung der PCa anhand des pathologischen Gleason-Scores des radikalen Prostatektomiepräparates wurden die Tumore in die Gleason-Score-Gruppen 2-6, 7a, 7b und 8-10 unterteilt. Bei den PCa mit einem Gleason-Score von 2-6 zeigt sich seit 1998 eine abnehmende Entwicklung von 60% bis auf 25% im Jahr 2012 (siehe Abbildung 9 und Tabelle 9).

Für die PCa mit einem Gleason-Score von 7a stellt sich für den gleichen Zeitraum ein entgegengesetzter Trend dar. Hier ist es seit 1998 zu einer Zunahme von 12% auf 46% im Jahr 2012 gekommen. Für die PCa mit einem Gleason-Score von 7b zeigte sich von 1998 bis 2003 ein abnehmende Tendenz von 12% auf 9%. Nach 2003 lässt sich ein zunehmender Trend von 11% im Jahr 2004 auf 19% im Jahr 2012 feststellen. Für die PCa mit einem Gleason-Score von 8-10 kann für den Zeitraum 1998 bis 2012 eine relativ gleichbleibende Verteilung mit Prozentzahlen von 10% bis 16% beobachtet werden (siehe Abbildung 9 und Tabelle 9).



**Abbildung 9: Trend über die Jahre 1998-2012 der diagnostizierten Prostatakarzinome eingeteilt anhand des pathologischen Gleason-Scores (p<0,001)**

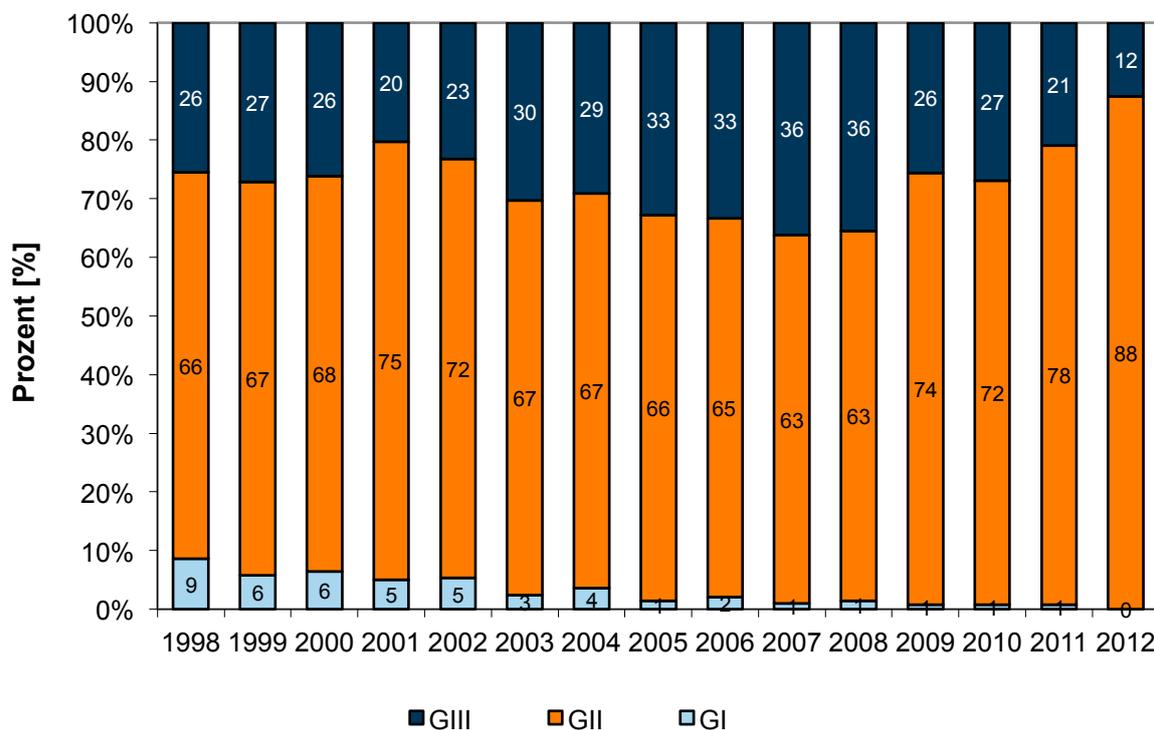
**Tabelle 9: Einteilung der Prostatakarzinome anhand des pathologischen Gleason-Scores in den Jahren 1998-2012**

Jahr	Gleason-Score			
	≤6	7 (3+4)	7 (4+3)	8-10
	46.4% (n=4084) % (n)	27.2% (n=2400) % (n)	13.2% (n=1162) % (n)	13.2% (n=1167) % (n)
<b>1998</b>	59.9 (176)	11.6 (34)	12.2 (36)	16.3 (48)
<b>1999</b>	58.1 (229)	11.6 (46)	16.8 (66)	13.5 (53)
<b>2000</b>	50.5 (252)	12.8 (64)	24.3 (121)	12.4 (62)
<b>2001</b>	59.1 (473)	17.9 (143)	9.9 (79)	13.1 (105)
<b>2002</b>	51.5 (442)	24.4 (210)	8.8 (76)	15.3 (131)
<b>2003</b>	45.2 (283)	33.3 (209)	8.9 (56)	12.6 (79)
<b>2004</b>	50.4 (453)	27.1 (244)	11.1 (100)	11.4 (102)
<b>2005</b>	46.7 (452)	30.0 (290)	11.8 (114)	11.5 (111)
<b>2006</b>	44.2 (351)	28.1 (223)	13.0 (104)	14.7 (117)
<b>2007</b>	44.9 (355)	28.3 (224)	13.1 (104)	13.7 (108)
<b>2008</b>	38.5 (181)	31.5 (148)	16.2 (76)	13.8 (65)
<b>2009</b>	37.9 (151)	34.9 (139)	13.6 (54)	13.6 (54)
<b>2010</b>	27.4 (100)	39.7 (145)	18.9 (69)	14.0 (51)
<b>2011</b>	30.5 (115)	40.7 (153)	14.4 (54)	14.4 (54)
<b>2012</b>	25.4 (71)	45.9 (128)	19.0 (53)	9.7 (27)

### 3.3.6 pathologisches Grading

Bei der Einteilung der PCa anhand des pathologischen Gradings wurden die Tumore in GI, GII und GIII unterteilt. Bei den PCa mit einem Grading GI zeigt sich von 1998 bis 2012 ein Rückgang von 9% auf 0%. In der Gruppe der PCa mit einem Grading GII kam es von 1998 bis 2001 zu einer Zunahme von 66% auf 75%. Nach 2001 fiel der Anteil dieser Gruppe bis auf 63% im Jahr 2008 ab. Seither kommt es bei den PCa mit einem Grading GII zu einem Anstieg bis auf 88% im Jahr 2012 (siehe Abbildung 10 und Tabelle 10).

Für die Gruppe der PCa mit einem Grading GIII stellt sich für den gleichen Zeitraum ein entgegengesetzter Trend dar. Von 1998 bis 2001 kam es in dieser Gruppe zu einem Rückgang von 26% auf 20%. Nach 2001 stieg der Anteil auf 36% im Jahr 2008 an. Seither ist es bei den PCa mit einem Grading GIII zu einer Abnahme bis auf 12% im Jahr 2012 gekommen (siehe Abbildung 10 und Tabelle 10).



**Abbildung 10: Trend über die Jahre 1998-2012 der diagnostizierten Prostatakarzinome eingeteilt anhand des pathologischen Gradings (p<0,001)**

**Tabelle 10: Einteilung der Prostatakarzinome anhand des pathologischen Gradings in den Jahren 1998-2012**

Jahr	Grading		
	GI	GII	GIII
	3.4% (n=348) % n	68.9% (n=7039) % n	27.7% (n=2824) % n
<b>1998</b>	8.5 (46)	65.9 (353)	25.6 (137)
<b>1999</b>	5.8 (37)	67.0 (429)	27.2 (174)
<b>2000</b>	6.4 (49)	67.5 (514)	26.1 (199)
<b>2001</b>	5.0 (59)	74.7 (879)	20.3 (239)
<b>2002</b>	5.3 (52)	71.5 (702)	23.2 (228)
<b>2003</b>	2.5 (16)	67.3 (440)	30.2 (198)
<b>2004</b>	3.6 (34)	67.3 (637)	29.1 (276)
<b>2005</b>	1.4 (14)	65.8 (654)	32.8 (326)
<b>2006</b>	2.1 (17)	64.6 (521)	33.3 (269)
<b>2007</b>	1.0 (8)	62.9 (508)	36.1 (292)
<b>2008</b>	1.4 (7)	63.0 (301)	35.6 (170)
<b>2009</b>	0.8 (3)	73.6 (296)	25.6 (103)
<b>2010</b>	0.8 (3)	72.2 (265)	27.0 (99)
<b>2011</b>	0.8 (3)	78.3 (296)	20.9 (79)
<b>2012</b>	0.0 (0)	88.0 (244)	12.0 (35)

## 4 Diskussion

Hintergrund vorliegender Arbeit ist ein Artikel von Budäus et al., in dem eine inverse Stadienmigration eines deutschen tertiary care center Kollektivs in den Jahren von 2000 bis 2009 aufgezeigt wurde. Es zeigte sich in dieser Studie zum einen ein Anstieg des Alters zum Zeitpunkt der OP über den gesamten Beobachtungszeitraum und zum anderen eine Zunahme des Anteils von aggressiveren Tumoren bei Patienten nach radikaler Prostatektomie (RP) ab dem Jahr 2005 (Budäus et al., 2011). Ziel der vorliegenden Studie ist es, sowohl den beschriebenen Stadienshift als auch Veränderungen von Tumoreigenschaften bei Patienten mit einem Prostatakarzinom (PCa) nach RP in einem nationalen Kollektiv zu verifizieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit spiegeln die Trends des Hamburger Kollektivs wider, allerdings zu einem späteren Zeitpunkt. Die Patienten sind zum Zeitpunkt der Operation im Median älter geworden. Der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose ist im Median gesunken. Teilt man die Patienten nach der d'Amico Risikoklassifizierung ein, so ist zu erkennen, dass es zu einer Abnahme von Niedrigrisiko-PCa gekommen ist bei gleichzeitiger Zunahme von Mittel- und Hochrisiko-PCa. Ebenfalls kam es im Beobachtungszeitraum zu einem Anstieg der PCa mit einem Gleason-Score >6. Betrachtet man die PCa anhand ihrer Tumorausdehnung, kam es hierbei zu einer Abnahme der organbegrenzten PCa. Gleichzeitig kam es zu einer Zunahme der PCa mit positiven Lymphknoten.

Von 1998 bis 2012 kam es zu einem Anstieg des medianen Alters zum Zeitpunkt der OP von 63 Jahre auf 66 Jahre. Das mediane Alter über den gesamten Zeitraum liegt bei 65 Jahre. Bei der Einteilung der Patienten anhand des Alters zum Zeitpunkt der OP wurden diese in die Gruppen  $\leq 55$ ,  $>55 - \leq 65$ ,  $>65 - \leq 75$  und  $>75$  Jahre unterteilt. Für die Patientengruppe mit einem Alter  $\leq 55$  Jahre zeigt sich für den gesamten Beobachtungszeitraum eine relativ gleichbleibende Verteilung. In der Altersgruppe  $>55 - \leq 65$  Jahre ist es im gleichen Zeitraum zu einem Rückgang von 51% auf 33% gekommen. In der Altersgruppe  $>65 - \leq 75$  Jahre ist es von 1998 bis 2008 zu einem Anstieg von 38% auf 57% gekommen. Seither zeigt sich ein leichter Rückgang auf 53%. Für die Altersgruppe  $>75$  Jahre kommt es seit 2009 zu einer Zunahme von 2% auf 6%.

Diese Trends in der Altersentwicklung werden neben Budäus, in dessen Kollektiv es zu einer Zunahme des medianen Alters von 62 Jahre auf 63 Jahre gekommen ist,

auch in anderen Studien beschrieben (Budäus et al., 2011). Silberstein et al. zeigten in ihrem Kollektiv einen Anstieg des Alters bei RP in den Jahren von 2000 bis 2009 von 59 Jahre auf 61 Jahre auf (Silberstein et al., 2011). Roder et al. konnten in einem nationalen dänischen Kollektiv im Zeitraum von 1995 bis 2011 ähnliche Ergebnisse bezüglich des Alters aufweisen. Diese Arbeit zeigte einen Anstieg des medianen Alters von 61 Jahre auf 65 Jahre in den Jahren 1995 bis 2011. Der stärkste Anstieg in diesem Kollektiv war wie in vorliegender Studie in der Altersgruppe  $\geq 65$  zu verzeichnen (Roder et al., 2014).

Die Gründe für das steigende mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation sind vielfältig. Zum einen ist es zwischen 1998 und 2012 zu einem Anstieg der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung in Deutschland um ca. vier Jahre gekommen. Betrachtet man die Lebenserwartung der deutschen Männer mit Alter 75, so stieg diese zwischen 1998 und 2012 von 9 Jahren auf 11 Jahren an (Statistisches-Bundesamt, 2015). Dies würde zum Teil auch den Anstieg in den Altersgruppen  $>65 - \leq 75$  Jahre sowie  $>75$  Jahre erklären, da für die RP geeignete Patienten eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren nach der aktuellen Leitlinie vorweisen müssen (Wirth et al., 2014). Zum anderen könnte die Einführung von Nomogrammen und Prognosetests die Identifikation von passenden Patienten für die RP erleichtert haben, statt strikte Altersgrenzen berücksichtigen zu müssen (Cowen et al., 2006) (Walz et al., 2007). Die Studie von Alibhai et al. konnte aufzeigen, dass die zunehmende Anzahl von Komorbiditäten einen stärkeren Einfluss auf postoperative Komplikationen hat als steigendes Alter für sich allein. So ist das Risiko für die postoperative Mortalität nach RP für weitestgehend gesunde Patienten bis zu einem Alter von mindestens 79 Jahren laut Alibhai relativ gering (Alibhai et al., 2005). Dies und die Tatsache, dass die RP in der heutigen Zeit mit einem geringeren operativen Risiko verbunden ist, führt eventuell dazu, dass sie auch bei älteren Patienten vermehrt durchgeführt wird (Roder et al., 2014). Ein weiterer möglicher Grund für das steigende mediane Alter zum Zeitpunkt der OP ist die Etablierung von Active Surveillance (AS) in Deutschland. Durch die HAROW-Studie wurden erstmalig Ergebnisse für die Therapiemethode AS für Deutschland bekannt. In diese Arbeit wurden von 2008 bis 2013 3.169 Patienten mit lokal begrenztem PCa eingeschlossen. Die Entscheidung für AS wurde nach den aktuellen S3-Leitlinien getroffen. 16% der eingeschlossenen Patienten wählten AS als primäre Behandlungsoption, womit diese an dritter Stelle hinter RP und Radiotherapie (RT) bei primär kurativen PCa steht. Wurde das AS-Regime unter

anderem aufgrund des Voranschreitens des PCa abgebrochen, wählten die meisten Patienten die RP als Sekundärtherapie (Herden et al., 2014). Eine Studie von Cooperberg et al. zeigte ähnliche Ergebnisse für die Anwendung von AS in den USA (Cooperberg et al., 2010). Mehrere Arbeiten belegen, dass im Median ein bis vier Jahre vom Beginn des AS-Schemas bis zu weiteren kurativen Behandlungsoptionen vergehen (Dall'Era et al., 2012). Diese Zahlen wurden durch eine dänische Studie bestätigt (Thomsen et al., 2013). Die Einführung von AS in Deutschland und die damit verbundene zeitliche Verschiebung bis zur Durchführung der RP als sekundäre Behandlungsoption führt zu einem Anstieg des medianen Alters zum Zeitpunkt der OP in Deutschland.

Betrachtet man den Trend des medianen PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose über die Jahre von 1998 bis 2012, ist dieser von 10 ng/ml auf 7 ng/ml gesunken. Der mediane PSA-Wert über den gesamten Beobachtungszeitraum liegt bei 8 ng/ml. Bei der Einteilung der Patienten anhand des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose wurden diese in die Gruppen  $\leq 4$  ng/ml,  $>4 - \leq 10$  ng/ml und  $>10$  ng/ml unterteilt. In der Patientengruppe mit einem PSA-Wert von  $\leq 4$  ng/ml konnte für den Beobachtungszeitraum von 1998 bis 2012 eine relativ gleichbleibende Verteilung beobachtet werden. Bei den Patienten mit einem PSA-Wert von  $>4 - \leq 10$  ng/ml ist es von 1998 bis 2005 zu einem Anstieg von 42% auf 64% gekommen. Seither zeigt sich bis 2012 in dieser Gruppe eine relativ gleichbleibende Verteilung. Von 1998 bis 2004 ist es in der Patientengruppe mit einem PSA-Wert von  $>10$  ng/ml zunächst zu einer Abnahme von 49% auf 25% gekommen. Von 2005 bis 2010 kam es zu einer Zunahme von 26% auf 31%. Seither stellt sich eine erneut abnehmende Entwicklung bis auf 28% dar.

Diese Ergebnisse werden von anderen europäischen Studien bestätigt. Budäus et al. beschrieben in ihrem Kollektiv ebenfalls einen Rückgang des medianen PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose. Im Zeitraum 2000 bis 2009 ist der mediane PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose von 7,4 ng/ml auf 6,6 ng/ml gesunken (Budäus et al., 2011). Ähnliche Ergebnisse konnten Roder et al. in einem nationalen dänischen Kollektiv aufzeigen. Im Beobachtungszeitraum von 1995 bis 2011 ist es zu einem Rückgang des medianen präoperativen PSA-Wertes von 11,5 ng/ml auf 7,9 ng/ml gekommen (Roder et al., 2014). In der Studie von Dörr et al. konnte in der Patientengruppe mit einem PSA-Wert von  $4 - <10$  ng/ml ab dem Jahr 1994 ebenfalls ein Anstieg von 29% auf 52% festgestellt werden. Gleichzeitig kam es in den

Gruppen mit einem PSA-Wert von  $10 < 20$  ng/ml und  $\geq 20$  ng/ml zu einem Rückgang von 30% auf 20% (Dörr et al., 2015).

Der Rückgang des medianen PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose lässt sich am ehesten mit der Einführung des PSA-Tests begründen. Obwohl es in Deutschland zu keinem Zeitpunkt eine Empfehlung für populationsbasiertes Screening gab, werden PSA-Tests im Rahmen von sogenannten opportunistischen Screenings, wo die Initiative vom Patienten selbst ausgeht, als Früherkennungsuntersuchungen in Deutschland durchgeführt (Börgermann and Rübber, 2009). In der ersten deutschen interdisziplinären S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik und Therapie des PCa aus dem Jahr 2009 wurde festgelegt, dass „Männern mit dem Wunsch nach einer Früherkennungsuntersuchung auf ein Prostatakarzinom {...} die Bestimmung des PSA und eine digitale-rektale Untersuchung empfohlen werden“ (Wirth et al., 2009) soll. Hierbei stellt „die Kombination der DRU mit der PSA-Wertbestimmung {...} das beste Verfahren zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms“ (Luboldt et al., 1999) dar. 2011 wurde die S3-Leitlinie dahingehend ergänzt, dass „Männer, die mindestens 40 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, {...} über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden“ (Wirth et al., 2011) sollen. Die beschriebene Etablierung des PSA-Tests in Deutschland hat zum einen die sinkenden PSA-Werte zum Zeitpunkt der Diagnose in der vorliegenden Studie bedingt, zum anderen hat die PSA-Wertbestimmung zu einer Zunahme der Anzahl an RP sowie zu einem stetigen Anstieg der Inzidenz des PCa in den letzten Jahren in Deutschland geführt (Budäus et al., 2011) (Edwards et al.). Dörr et al. konnten anhand von Daten aus dem Tumorregister München aufzeigen, dass es im Beobachtungszeitraum der Studie von 1990 bis 2010 zu einer Verdopplung der Inzidenzrate des PCa von 55/100.000 auf 106/100.000 gekommen ist. Im gleichen Zeitraum kam es zu einem Anstieg der RP-Rate als primäre Therapie von 20% auf 50%. Diese Ergebnisse haben Dörr et al. u.a. mit der Etablierung vom PSA-Test in Europa seit den 1990ern begründet (Dörr et al., 2015). Ein drastischer Anstieg der PCa-Inzidenz in den USA für die Jahre 1988 bis 1995 ist ebenfalls auf die Einführung des PSA-Tests am Ende der 1980er Jahre zurückzuführen (Jemal et al., 2008). Im Gegensatz zu Deutschland wurde in den USA bis vor ein paar Jahren hingegen ein populationsbasiertes Screening angewendet (Gallina et al., 2008). Die USA haben allerdings in den folgenden Jahren ihre Haltung gegenüber dem PSA-Screening geändert. Die *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) schloss im Jahr 2008 zunächst Patienten mit einem Alter  $\geq 75$  Jahre von dem PSA-Screening aus (Calonge,

2008). Im Jahr 2012 erfolgte dann die Empfehlung zur Einstellung des bisherigen PSA-Screenings durch selbige Organisation (Moyer, 2012). Eine amerikanische Studie zeigte im Gegensatz zu einer europäischen Studie zu diesem Zeitpunkt keinen Vorteil durch das PSA-Screening (Andriole et al., 2012) (Schröder et al., 2012). Eine weitere bedeutsame Folge der PSA-Wertbestimmung ist der Anstieg der PCa mit einem Tumorstadium T1c. Luboldt et al. beschrieben bereits 1997/1998 für ein deutsches Kollektiv, welches 11.656 Patienten beinhaltete, dass „die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens {...} die Fallfindung von nichttastbaren Prostatakarzinomen, sog. T1c-Tumoren, bis zu 7fach“ (Luboldt et al., 2000) erhöht hat. Ähnliche Ergebnisse konnten Gallina et al. in ihrer Studie aufzeigen. Sie verglichen in dieser Arbeit die Stadienmigration zwischen drei amerikanischen und drei europäischen Kliniken in den Jahren von 1988 bis 2005. Sowohl in Europa als auch in den USA ist es im Beobachtungszeitraum zu einem Anstieg von nicht-palpablen PCa gekommen (Gallina et al., 2008). Diese Entwicklung konnte Roder et al. in ihrem nationalen dänischen Kollektiv verifizieren. Der Anteil der PCa mit einem Tumorstadium cT1 ist in den Jahren von 1995 bis 2011 von 32% auf 56% angestiegen. Im gleichen Zeitraum ist es zu einem Rückgang der PCa mit einem Tumorstadium cT2 von 56% auf 39% gekommen (Roder et al., 2014).

Während des Beobachtungszeitraumes von 1998 bis 2012 kam es bezüglich der Risikoklassifizierung nach d'Amico in der vorliegenden Studie zu einer interessanten Entwicklung. Die Patienten wurden anhand ihrer präoperativen Parameter in Niedrig-, Mittel- bzw. Hochrisikogruppe eingeteilt. In den Jahren von 1998 bis 2005 ist es bei den Patienten mit einem Niedrigrisiko-PCa zu einem Anstieg von 26% auf 39% gekommen. Nach 2005 fällt der Anteil auf 25 % im Jahr 2012 ab. Für die Mittel- und Hochrisikogruppen lässt sich für den gleichen Zeitraum ein entgegengesetzter Trend feststellen. In der Gruppe mit mittlerem Risiko zeigt sich seit 2008 eine steigende Tendenz mit Prozentzahlen um 51%. Betrachtet man die Patienten in der Hochrisikogruppe ist es von 1998 bis 2004 zu einem Rückgang von 39% auf 13% gekommen. Seither kommt es zu einer Zunahme bis auf 22% im Jahr 2012.

Der prozentuale Anstieg der Mittel- und Hochrisikogruppe bei gleichzeitigem Rückgang der Niedrigrisikogruppe wird von anderen Studien ebenfalls berichtet. In einer deutschen tertiary care center Studie aus Hamburg konnten Budäus et al. einen Rückgang der Niedrigrisikogruppe in den Jahren von 2005 bis 2009 von 51% auf 35% aufzeigen. Zugleich kam es zu einem Anstieg der Mittel- und

Hochrisikogruppe von 39% bzw. 10% auf 49% bzw. 17% (Budäus et al., 2011). Eine amerikanische Studie von Silberstein et al. untersuchte die klinischen und pathologischen Veränderungen bei 6.624 Patienten mit PCa, welche in den Jahren von 2000 bis 2010 radikal prostatektomiert wurden. In den Gruppen mit mittlerem und hohem Risiko kam es zu einem prozentualen Anstieg, während es im gleichen Zeitraum in der Niedrigrisikogruppe zu einem prozentualen Rückgang gekommen ist (Silberstein et al., 2011). Roder et al. beschrieben für ihr nationales dänisches Kollektiv ähnliche Ergebnisse, wobei sich die stärksten Veränderungen in der Niedrig- und Mittelrisikogruppe nach dem Jahr 2005 zeigten. In den Jahren von 2005 bis 2011 kam es zu einem Rückgang der Gruppe mit niedrigem Risiko von 30% auf 18%. Zeitgleich stieg der Anteil der Mittelrisikogruppe von 43% auf 57% an (Roder et al., 2014).

Die beschriebenen Veränderungen bezüglich der Verteilung der d'Amico Risikogruppen lassen sich sehr unterschiedlich begründen. Ein naheliegender Grund hierfür ist die Modifizierung des Gleason-Scores im Jahr 2005 durch die *International Society of Urological Pathology* (ISUP) in San Antonio. Das ursprüngliche Gleason-Score-System besteht seit seiner Einführung im Jahr 1966 und ist nach wie vor das weltweit anerkannteste Gradingssystem. Jedoch veränderte sich mit dem medizinischen Fortschritt die Diagnostik und die Behandlung des PCa mit der Folge, dass es in den letzten Jahren zunehmend zu einer unterschiedlichen Anwendung und Interpretation des Gleason-Scores gekommen ist (Epstein et al., 2005). Daher war es das Ziel der Modifizierung im Jahr 2005, eine standardisierte Anwendung bezüglich der Interpretation und Nomenklatur des Gleason-Scores zu finden (Helpap and Egevad, 2006). Ein wichtiger Punkt dieser Modifizierung war die Aktualisierung der histologischen Kriterien, nach denen die Gleason-Grade 1-5 einzuteilen sind. Diese Änderung betraf vor allem die Gleason-Grade 3 und 4, was eine Verschiebung hin zu aggressiveren Gleason-Scores zur Folge hatte. Bezüglich der Biopsie verschob sich der am häufigsten diagnostizierte Gleason-Score von 6 nach 7a (Epstein et al., 2005) (Helpap and Egevad, 2006) (Helpap and Egevad, 2007). Diese Entwicklung wurde in den folgenden Jahren durch andere Studien bestätigt. In dem Kollektiv von Silberstein et al. kam es im Beobachtungszeitraum von 2000 bis 2010 zu einem Rückgang der PCa mit einem Gleason-Score von 6 in der Biopsie. Gleichzeitig ist es zu einem Anstieg der Gleason-Scores 3+4, 4+3 und 4+4 in der Biopsie gekommen, wobei der stärkste Anstieg beim Gleason-Score 3+4 festzustellen war (Silberstein et al., 2011). Roder et al. konnten in ihrem Kollektiv

ebenfalls eine Zunahme des Gleason-Scores 3+4 bei gleichzeitigem Rückgang des Gleason-Scores  $\leq 6$  in der Biopsie aufzeigen (Roder et al., 2014). Ähnliche Ergebnisse konnten Dörr et al. für ein Kollektiv basierend auf Krebsregisterdaten feststellen. Im Beobachtungszeitraum von 1998 bis 2010 kam es zu einer Verdopplung des prozentualen Anteils des Gleason-Scores 7 von 21% auf 43%. Gleichzeitig reduzierte sich der Anteil der Gleason-Score-Gruppe 5-6 von 46% auf 32% (Dörr et al., 2015). Hinsichtlich des Gleason-Scores des radikalen Prostatektomiepräparates kam es ebenfalls zu einer Verschiebung des am häufigsten diagnostizierten Gleason-Scores von 6 nach 7a und 7b (Helpap and Egevad, 2006) (Helpap and Egevad, 2007). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bezüglich des pathologischen Gleason-Scores des radikalen Prostatektomiepräparates bestätigen diese Erkenntnisse. Für die PCa mit einem pathologischen Gleason-Score von 2-6 zeigt sich seit 2008 eine deutliche Abnahme von 39% auf 25% im Jahr 2012. Im gleichen Zeitraum nehmen die PCa mit einem pathologischen Gleason-Score von 7a von 32% auf 46% zu. Für die PCa mit einem pathologischen Gleason-Score von 7b zeigt sich für die letzten Jahre ebenfalls ein zunehmender Trend. Für die PCa mit einem pathologischen Gleason-Score von 8-10 zeigt sich über den gesamten Beobachtungszeitraum eine relativ gleichbleibende Verteilung. Ein Rückgang der PCa mit einem pathologischen Gleason-Score von 6 in den letzten Jahren konnte in einer weiteren Studie festgestellt werden (Silberstein et al., 2011). Ein weiterer Punkt der Konsenskonferenz der ISUP im Jahr 2005 war die stärkere Gewichtung von aggressiveren Gleason-Graden in der Biopsie durch die Einführung von bestimmten Prozentangaben, indem das niedriggradigere Zweitmuster  $>5\%$  haben muss um im Score gewertet zu werden. Ein tertiärer höhergradiger Gleason-Grad fließt unabhängig seiner Prozentzahl in den Gleason-Score mit ein. Der gemeinsame Konsens bezüglich des pathologischen Gleason-Scores des radikalen Prostatektomiepräparates war es, dass sich der Gleason-Score weiterhin aus dem häufigsten und zweithäufigsten Grad zusammensetzt, eine Erwähnung eines dritten Gleason-Grades aber möglich ist (Epstein et al., 2005). Durch die Modifizierung des Gleason-Score-Systems kam es zu einem upgrading des Gleason-Scores der Biopsie, wodurch eine deutlich bessere Übereinstimmung zwischen dem Gleason-Score der Biopsie und dem des radikalen Prostatektomiepräparates erzielt werden konnte (Helpap and Egevad, 2006) (Helpap and Egevad, 2007). Der Einfluss des stattgefundenen upgradings der Biopsie in Bezug auf die d'Amico Risikoklassifizierung ist offensichtlich. Durch die

Verschiebung des am häufigsten diagnostizierten Gleason-Scores von 6 nach 7a, kam es folglich zu einer Zunahme des Anteils der Mittelrisikogruppe bei gleichzeitiger Abnahme der Niedrigrisikogruppe. Dieser Zusammenhang lässt sich durch einige Studien vor allem gut zeitlich darstellen. Im Kollektiv von Budäus sowohl als auch im Kollektiv von Roder zeigten sich die Veränderungen bezüglich der d'Amico Risikogruppen augenblicklich mit dem Jahr 2005, indem die Modifizierung des Gleason-Scores durch die ISUP vorgenommen wurde (Budäus et al., 2011) (Roder et al., 2014). In der vorliegenden Studie machen sich die oben genannten Veränderungen erst circa drei Jahre später bemerkbar. Dies mag womöglich der Tatsache geschuldet sein, dass es bei einem großen nationalen Kollektiv mit vielen teilnehmenden Pathologen aus unterschiedlichen Kliniken keine zeitgleiche Einführung des modifizierten Gleason-Scores gab. So zeigte sich im vorliegenden Kollektiv die Veränderung in Bezug auf die Verteilung der d'Amico Risikogruppen erst im Jahr 2008 im vollen Ausmaß. Augenscheinlich mag der Einfluss des modifizierten Gleason-Scores der Biopsie auf die d'Amico Risikoklassifizierung erheblich sein. Jedoch gibt es weitere Faktoren, die zu dem beschriebenen Shift im Gleason-Score beigetragen haben. Egevad et al. untersuchten in ihrer Studie, die vor dem Jahr 2005 durchgeführt wurde, inwiefern der Gleason-Score von Pathologen mit Spezialisierung auf den Urogenitaltrakt alltäglich angewendet wird. Für diesen Zweck erhielten 91 Pathologen weltweit einen Fragebogen, welcher ihre Handhabung des Gleason-Scores abfragte. Egevad et al. stellten fest, dass eine Korrelation zwischen höherem Alter der Pathologen und der Diagnose eines Gleason-Score von 2 bis 3 in der Biopsie vorliegt. Pathologen, die älter sind als 50 Jahre, diagnostizierten einen Gleason-Score 2-3 in der Biopsie häufiger als ihre jüngeren Kollegen (Egevad et al., 2005). Dieses Ergebnis bestätigt die Vermutung, dass der Gleason-Score bereits vor der Modifizierung durch die ISUP im Jahr 2005 durch regionäre und demographische Faktoren beeinflusst wurde (Epstein et al., 2005). Albertsen et al. stellten längst vor 2005 die Hypothese auf, dass der beobachtete Gleason-Score-Shift der letzten Jahre am ehesten durch eine veränderte Interpretation der Biopsien begründet werden kann und weniger durch die Identifikation von aggressiveren PCa durch den PSA-Test. In der Studie wurden von 1.858 Patienten, welche in den Jahren von 1990 bis 1992 radikal prostatektomiert wurden, die pathologischen Schnitte der damaligen Biopsien von Pathologen in den Jahren von 2002 bis 2004 reevaluiert. Es konnte festgestellt werden, dass in der zweiten Untersuchung der Biopsien höhere Gleason-Scores erhoben wurden. Albertsen et al. stellten fest, dass obwohl im damaligen

Zeitraum das Gleason-Score-System nicht überarbeitet wurde, sich die Anwendung dessen doch verändert hatte (Albertsen et al., 2005). Den prozentualen Rückgang der Niedrigrisikogruppe bei gleichzeitigem Anstieg der Mittel- und Hochrisikogruppe nach d'Amico führten Silberstein et al., neben den bereits genannten Ursachen, auf die zunehmende Anzahl von Patienten mit low-risk PCa in AS-Regime zurück. Silberstein et al. vermuteten zum einen, dass durch die steigende Anzahl von Patienten mit low-risk PCa in AS-Regime das Gesamtrisiko der Interventionsgruppe gesteigert wird. Zum anderen sahen sie den prozentualen Anstieg der Mittel- und Hochrisikogruppe darin begründet, dass Patienten, die zunächst AS als Therapieoption wählten, sich im Falle eines Krankheitsprogresses für eine operative Behandlung entschieden haben (Silberstein et al., 2011). Sicherlich ist der Einfluss des modifizierten Gleason-Scores auf die Entwicklung der d'Amico Risikoklassifizierung beachtlich. Dennoch konnte aufgezeigt werden, dass weitere Faktoren zu diesem Prozess beigetragen haben. Es lässt sich feststellen, dass der Anstieg der Mittel- und Hochrisikogruppe bei gleichzeitigem Rückgang der Niedrigrisikogruppe am ehesten durch eine Veränderung der histologischen Kriterien und deren Anwendung begründet ist und nicht durch eine Veränderung von Tumoreigenschaften. Allerdings führt der Gleason-Score-Shift zu der Problematik, dass das OP-Outcome sowie Tumorcharakteristika von früher nicht mehr ohne weiteres mit den heutigen verglichen werden können (Brimo et al., 2013).

Bei der Einteilung der PCa anhand des pathologischen Tumorstadiums wurden die Tumore in die Gruppen  $\leq$ pT2c, pT3a, pT3b und pT4 unterteilt. Im Beobachtungszeitraum von 1998 bis 2007 ist es zunächst bei den PCa mit einem pathologischen Tumorstadium  $\leq$ pT2c zu einem Anstieg von 59% auf 74% gekommen. Nach 2007 fällt der Anteil auf 65% ab. Bei den PCa mit einem pathologischen Tumorstadium pT3a und pT3b zeigt sich für den gleichen Zeitraum ein entgegengesetzter Trend. Bei den PCa mit einem pathologischen Tumorstadium pT3a ist es von 1998 bis 2007 zu einem Rückgang von 22% auf 14% gekommen. Seither kommt es zu einem Anstieg bis auf 19% im Jahr 2012. In der Tumorgruppe pT3b kam es von 1998 bis 2006 zu einem Rückgang von 16% auf 9%. Seitdem steigt der Anteil auf 15% im Jahr 2012. Für die PCa mit einem pathologischen Tumorstadium pT4 zeigt sich über den gesamten Beobachtungszeitraum ein abnehmender Trend.

Betrachtet man die Verteilung der pathologischen Lymphknotenstadien, ist es ebenfalls zu einer Verschiebung hin zu schlechteren Stadien gekommen. In der Gruppe pN0, Nx kam es von 1998 bis 2004 zu einem Anstieg von 89% auf 96%. Seither fällt der Anteil auf 88% im Jahr 2012 ab. Für die PCa mit positiven Lymphknoten (pN1) lässt sich für den gleichen Zeitraum ein entgegengesetzter Trend beobachten. Von 1998 bis 2004 kam es in dieser Gruppe zunächst zu einem Rückgang von 11% auf 4%. Nach 2004 zeigt sich ein Anstieg bis auf 12% im Jahr 2012.

Die Zusammenfassung des pathologischen Tumorstadiums und des pathologischen Lymphknotenstadiums stellt die Organbegrenzung dar. Bei der Einteilung der PCa anhand dieser wurden die Tumore in organbegrenzt ( $\leq$ pT2c N0 M0) und nicht organbegrenzt ( $\geq$ pT3 u./o. pN1) unterteilt. Bei den organbegrenzten PCa kam es von 1998 bis 2007 zu einem Anstieg von 57% auf 73%. Seither fällt der Anteil auf 64% im Jahr 2012 ab. Bei den nicht organbegrenzten PCa lässt sich für den gleichen Zeitraum ein entgegengesetzter Trend feststellen. In dieser Gruppe ist es von 1998 bis 2007 zu einem Rückgang von 43% auf 27% gekommen. Nach 2007 zeigt sich ein Anstieg bis auf 36% im Jahr 2012.

Die Abnahme von organbegrenzten Tumoren sowie die Zunahme von PCa mit positiven Lymphknoten (pN1) in den letzten Jahren wurden ebenfalls in anderen Studien beschrieben. Gallina et al. verglichen in einer Studie die Stadienmigration bei Patienten nach RP zwischen drei amerikanischen und drei europäischen Kliniken in den Jahren von 1988 bis 2005. Eine Zunahme von lokal fortgeschrittenen Tumoren konnte für den Beobachtungszeitraum vor allem für die USA aufgezeigt werden. Von 2001 bis 2005 kam es zu einem Rückgang der organbegrenzten PCa von 80% auf 60% bei gleichzeitiger Zunahme der extrakapsulären PCa. Es konnte ebenfalls ein Anstieg der PCa mit positiven Lymphknoten aufgezeigt werden (Gallina et al., 2008). Basierend auf der Studie von Gallina et al. untersuchten Budäus und seine Kollegen die Stadienmigration bei Patienten nach RP für ein tertiary care center in Deutschland in den Jahren von 2000 bis 2009. Bei den nicht organbegrenzten PCa kam es im Zeitraum von 2004 bis 2009 zu einem Anstieg von 21% auf 33%. Im gleichen Zeitraum kam es zu einem Rückgang der organbegrenzten PCa mit einem Gleason-Score von 6 von 53% im Jahr 2004 auf 17% im Jahr 2009. Ein Anstieg der PCa mit positiven Lymphknoten von 1,2% im Jahr 2002 auf 5,6% im Jahr 2009 konnte ebenfalls aufgezeigt werden (Budäus et al., 2011). Im Kollektiv von

Silberstein et al. kam es ebenso zu einer Abnahme der organbegrenzten PCa. Bei den PCa mit einem pathologischen Tumorstadium  $\geq$ pT3a kam es in den Jahren von 2000 bis 2010 zu einem Anstieg von 26% auf 39%. Gleichzeitig ist es zu einem Rückgang der PCa mit einem pathologischen Tumorstadium pT2 von 74% auf 60% gekommen (Silberstein et al., 2011). Die Entwicklung hin zu mehr nicht organbegrenzten PCa sowie der Anstieg der Tumorstadien in Patienten nach RP wird in der Literatur als inverse Stadienmigration bezeichnet (Budäus et al., 2011) (Silberstein et al., 2011).

Der zu Beginn aufgezeigte Anstieg der organbegrenzten PCa in der vorliegenden Studie im Zeitraum von 1998 bis 2007 lässt sich am ehesten durch die Einführung des PSA-Tests in Deutschland erklären. Die durch PSA-Wertbestimmungen herbeigeführte Stadienmigration wurde bereits in vielen Studien untersucht. Bereits 1993 zeigten Catalona et al. mit ihrer Studie, dass Patienten, bei denen das PCa durch PSA-Screening detektiert wurde, einen deutlich höheren Anteil an organbegrenzten PCa aufwiesen als Patienten, bei denen das PCa allein durch eine auffällige DRU entdeckt wurde (Catalona et al., 1993). In vergleichenden Studien zwischen Patientenkollektiven mit PSA-Screening und Vergleichskollektiven ohne PSA-Screening, konnte festgestellt werden, dass der Anteil organbegrenzter PCa in den Kollektiven mit Screening höher ausfiel (Rietbergen et al., 1999) (Schröder et al., 2009). Luboldt et al. zeigten in ihrer multizentrischen prospektiven Studie von 1997/1998 für ein deutsches Kollektiv eine deutliche Zunahme der organbegrenzten PCa bedingt durch PSA-Wertbestimmungen im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung. Der Anteil der organbegrenzten PCa bei den operierten Patienten lag 1998 bei nahezu 100% (Luboldt et al., 2000).

Die Ursachen für die aufgezeigte inverse Stadienmigration in der vorliegenden Studie sind vielseitig. Ein wichtiger Punkt ist die Kehrtwende, welche die Behandlung des lokal fortgeschrittenen PCa in den letzten Jahren erfahren hat. Bis vor einiger Zeit waren Urologen eher zurückhaltend, bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen PCa eine RP durchzuführen (Gerber et al., 1997). Galt es doch als gesichert, dass diese Patientengruppe ein schlechtes Langzeitüberleben sowie eine hohe Inzidenz an Lymphknotenmetastasen der Beckenregion vorweisen und folglich durch eine alleinige RP nicht geheilt werden können (Gerber et al., 1997) (Khan and Partin, 2003). In einer Studie untersuchten Augustin et al. sowohl die intra- als auch die postoperative Morbidität von 1.243 Patienten, welche im Zeitraum von 1999 bis 2002

radikal prostatektomiert wurden. Sie konnten aufzeigen, dass es im zeitlichen Verlauf zu einem Rückgang der Komplikationen gekommen ist und begründeten dieses Ergebnis sowohl durch eine verbesserte Technik als auch durch ein optimiertes perioperatives Management (Augustin et al., 2003). Folglich kann die RP sowohl offen als auch Roboter-assistiert sogar in lokal fortgeschrittenen PCa sicher durchgeführt werden (Augustin et al., 2003) (Shikanov et al., 2008). Ähnliche Vorbehalte gab es bezüglich der Roboter-assistierten laparoskopischen RP bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa. Dem Tastempfinden und dem damit verbundenen offenen Zugang wurden bis vor ein paar Jahren der größere Vorteil in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen PCa zugesprochen (Ellis and Lange, 2007) (Lee et al., 2010). Eine Studie von Silberstein et al. aus dem Jahr 2011 konnte allerdings aufzeigen, dass der Anteil der Roboter-assistierten laparoskopischen RP im untersuchten Kollektiv bei Patienten mit einem Niedrigrisiko-PCa in den letzten Jahren deutlich abgenommen hat. Gleichzeitig wurden mehr Patienten mit einem höheren Risiko durch dieses Verfahren operiert (Silberstein et al., 2011). Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass die RP mittlerweile eine anerkannte bzw. leitliniengerechte Therapieoption beim lokal fortgeschrittenen PCa ist. Bereits 2005 stellten Ward et al. in ihrer retrospektiven Studie fest, dass in der PSA-Era viele Patienten mit einem klinischen Tumorstadium cT3 in der endgültigen Histologie ein Tumorstadium pT2 aufweisen, also ein sogenanntes Overstaging vorliegt. Folglich kann die RP bei Patienten mit einem cT3-PCa als Teil eines multimodalen Behandlungsplans eine ähnliche Krebskontrolle und Überlebensraten wie für ein cT2-PCa bieten (Ward et al., 2005). Freedland et al. untersuchten in ihrer Studie das Langzeit-Outcome von Patienten mit einem cT3-PCa, welche in den Jahren von 1987 bis 2003 von einem einzigen Urologen radikal prostatektomiert wurden. Es konnte gezeigt werden, dass diese Patientengruppe nur durch die RP allein ein 10- bzw. 15-Jahres PCa-spezifisches Überleben von 91% bzw. von 85% vorwies und das nahezu 50% der Patienten im Beobachtungszeitraum von 15 Jahren keinen PSA-Anstieg erfuhren (Freedland et al., 2007). In einer ähnlich angelegten Studie zeigten Hsu et al., dass nach der Kaplan-Meier-Analyse kein Unterschied zwischen PCa mit einem Tumorstadium pT2 und pT3a bezüglich des biochemisch-progressfreien Überlebens und des klinisch-progressfreien Überlebens besteht. Ebenso stellten sie fest, dass die RP bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa, wenn nötig mit einer adjuvanten oder Salvagetherapie, eine sehr hohe Langzeitkrebskontrolle und Überlebensraten bietet (Hsu et al., 2007). Milonas et al. konnten in ihrer Studie

ähnliche Ergebnisse bezüglich der Überlebensraten von Patienten mit einem pT3a-PCa vorweisen (Milonas et al., 2011). Die Leitlinie der *European Association of Urology* aus dem Jahr 2005 sah die RP bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen PCa nur bei Patienten mit einem limitierten T3a PCa vor (Aus et al., 2005). Bis 2011 war die Richtlinie der EAU dahingehend ergänzt worden, dass Patienten mit einem Tumorstadium cT3b-T4 im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes eine RP angeboten werden kann (Heidenreich et al., 2011). Bereits 2009 wurde in der damaligen S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik und Therapie des PCa festgelegt, dass „die radikale Prostatektomie {...} eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom“ ist (Wirth et al., 2009). Diese Empfehlung hat in den aktuelleren Leitlinien aus den Jahren 2011 und 2014 weiterhin Bestand (Wirth et al., 2011) (Wirth et al., 2014). Die gewonnenen Erkenntnisse aus den oben genannten Studien und die Etablierung sowohl in den deutschen als auch in den europäischen Richtlinien haben dazu beigetragen, dass ein Umdenken bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen PCa stattgefunden hat und dass die RP in dessen Therapie Einzug gefunden hat. Die Beobachtung, dass es in den letzten Jahren zu einem Rückgang der organbegrenzten PCa bei Patienten mit RP gekommen ist, lässt sich allerdings auch durch zwei weitere Faktoren begründen. Eine Studie von Van Der Poel et al. konnte aufzeigen, dass die RP bei Patienten mit biochemischen Rezidiv als Salvagetherapie gute Krebskontrollraten bietet. Dafür wurde in einer Studie die Toxizität und Effektivität der Salvage-RP sowie der Salvage-RT miteinander verglichen. Es stellte sich heraus, dass Patienten, die zunächst mit einer RT und in Folge mit einer Salvage-RP behandelt wurden, ähnlich gute 10-Jahres-Krebskontrollraten aufwiesen als Patienten, die diese Therapien in umgekehrter Reihenfolge erhielten. Ein weiteres Erkenntnis dieser Studie war, dass Patienten, die eine Salvage-RT erhielten, bessere Ergebnisse bezüglich Inkontinenz und erektiler Dysfunktion aufzeigen konnten als Patienten mit einer Salvage-RP (Van Der Poel et al., 2008). Dies könnte im Umkehrschluss bedeuten, dass Patienten, die zunächst mit einer RP behandelt wurden, eine bessere Lebensqualität zeigten, was möglicherweise ebenfalls zu einer höheren Akzeptanz der RP bei Patienten mit Hochrisiko- bzw. nicht-organbegrenzten PCa geführt haben mag (Budäus et al., 2011). Zum anderen hat die Etablierung von AS-Regime zu einer Zunahme nicht-organbegrenzter PCa geführt. Wie bereits in den Ausführungen zum Anstieg der Mittel- und Hochrisikogruppen nach d'Amico erwähnt, entschieden sich in der letzten Dekade eine zunehmende Anzahl an Patienten mit einem Niedrigrisiko-PCa

zunächst für eine AS-Behandlung (Cooperberg et al., 2010). Im Falle eines Krankheitsprozesses wählten diese Patienten dann eine operative Behandlung, was neben dem Anstieg der Mittel- und Hochrisikogruppe ebenfalls in einer Zunahme an nicht organbegrenzten PCa zum Zeitpunkt der RP resultierte (Silberstein et al., 2011). Wie bereits beschrieben, hat sich in der vorliegenden Studie seit 2004 ein Anstieg der PCa mit positiven Lymphknoten von 4% auf 12% im Jahr 2012 gezeigt. Dies lässt sich zum einen damit erklären, dass sich während des Beobachtungszeitraumes der vorliegenden Studie das Ausmaß der pelvinen Lymphadenektomie erweitert hat. Bis Ende der 1990er galt die Entfernung der Lymphknoten im Bereich der Fossa obturatoria und im Bereich der V./A. iliaca externa als Standard (Bluestein et al., 1994). Eine Studie von Heidenreich et al. aus dem Jahr 2002 verglich die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit einem lokal begrenzten PCa zwischen der standardisierten Lymphadenektomie und einer erweiterten, so genannten extended, Lymphadenektomie, welche die anatomischen Lymphabflussstationen der Prostata besser berücksichtigt. Hierfür bezogen Heidenreich et al. neben der Fossa obturatoria und den Bereich der V./A. iliaca, das Lymphabflussgebiet im Bereich der V./A. iliaca interna mit ein. Es konnte aufgezeigt werden, dass durch die Erweiterung der Lymphadenektomie die Prävalenz positiver Lymphknoten von 12% (standardisierte) auf 26% bei der extended Lymphadenektomie gesteigert werden konnte. Des Weiteren wurde festgestellt, dass bei der extended Lymphadenektomie zwei Drittel der Patienten Lymphknotenmetastasen außerhalb des Bereiches der standardisierten Lymphadenektomie hatten (Heidenreich et al., 2002). Ähnliche Ergebnisse konnten Bader et al. in ihrer Studie aus dem gleichen Jahr vorweisen. In einer prospektiv angelegten Studie untersuchten sie bei 365 Patienten, welche im Zeitraum von 1989 bis 1999 radikal prostatektomiert wurden, die Lokalisation von Lymphknotenmetastasen. Sie stellten ebenfalls fest, dass bei einer standardisierten Lymphadenektomie in 19% der Patienten Lymphknotenmetastasen unentdeckt geblieben wären und das 58% der positiven Lymphknoten im Bereich der A. iliaca interna lokalisiert waren. Die hohe Inzidenz an Lymphknotenmetastasen führten sie auf die Erweiterung der standardisierten Lymphadenektomie zurück (Bader et al., 2002). Die Studie von Mattei et al. aus dem Jahr 2008 bestärkte die bereits genannten Ergebnisse. Mit Hilfe von single-photon emission computed tomography (SPECT) Untersuchungen wurden die Lymphabflussstationen der Prostata nach einer intraprostatichen Technecium-Gabe dargestellt. Intraoperativ wurden

Technecium-haltige Lymphknoten mit einer Gammasonde detektiert. Anhand dieser Methode konnte beobachtet werden, dass 25% der Lymphknoten, welche verantwortlich sind für die Lymphdrainage der Prostata, sich im Bereich der V./A. iliaca interna befinden und 38% im Bereich der V./A. iliaca externa und Fossa obturatoria. Folglich reduziert die extended Lymphadenektomie die Prozentzahl verbliebener Lymphknoten um etwa ein Drittel (Mattei et al., 2008). Diese Erkenntnisse verdeutlichen die Notwendigkeit der Erweiterung der Lymphadenektomie auf die V./A. iliaca interna. Die Einführung der extended Lymphadenektomie hatte zur Folge, dass im Rahmen der Lymphadenektomie nahezu doppelt so viel Lymphknoten entfernt werden als bei der standardisierten (Stone et al., 1997). Darüber hinaus steigt die Wahrscheinlichkeit, positive Lymphknoten zu entdecken, mit der steigenden Anzahl entfernter Lymphknoten im Rahmen einer extended Lymphadenektomie (Joslyn and Konety, 2006). Die S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik und Therapie des PCa aus dem Jahr 2011, in dessen Folgejahr die vorliegende Studie beendet wurde, empfahl die Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten, welche bis zum heutigen Datum Gültigkeit hat (Wirth et al., 2011). Zum anderen waren Urologen bis vor einigen Jahren zurückhaltend damit, Patienten mit positiven Lymphknoten eine RP zu unterziehen (Gerber et al., 1997). Eine Studie von Cheng et al. aus dem Jahr 2011 konnte allerdings belegen, dass Patienten mit positiven Lymphknoten, die eine Kombinationstherapie aus RP und adjuvanter Androgenblockade erhielten, keinen signifikanten Unterschied in der progressionsfreien Überlebensrate im Vergleich zu Patienten mit negativen Lymphknoten zeigten (Cheng et al., 2001). Steuber et al. verglichen in ihrer Studie aus dem Jahr 2011 die klinisch-progressfreie und die krebsspezifische Überlebensrate von Lymphknoten positiven Patienten mit abgeschlossener RP mit Patienten mit angebrochener RP und adjuvanter HT. Es konnte aufgezeigt werden, dass die 10-Jahres klinisch-progressfreie und die krebsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit RP höher war als bei den Patienten ohne RP. Sie stellten fest, dass die RP einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von Patienten mit positiven Lymphknoten hat. Dies untermauert die Wichtigkeit einer zellreduzierenden RP im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen PCa (Steuber et al., 2011).

Das Bestreben der vorliegenden Arbeit war es die beobachtete inverse Stadienmigration eines deutschen tertiary care center Kollektivs in einem deutschen

nationalen Kollektiv zu verifizieren. Wie für das Hamburger Kollektiv beschrieben, sind die Patienten des Kollektivs der vorliegenden Arbeit zum Zeitpunkt der Operation im Median älter geworden und der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose ist gesunken. Dem Hamburger Kollektiv entsprechend kam es in vorliegender Arbeit sowohl zu einem Anstieg von Mittel- und Hochrisiko-PCa als auch zu einem Anstieg von nicht organbegrenzten PCa. Gleichzeitig ist es zu einem Anstieg von PCa mit positiven Lymphknoten gekommen. Eine inverse Stadienmigration konnte demzufolge für das nationale Kollektiv aufgezeigt werden. Die beiden Kollektive unterscheiden sich allerdings bezüglich des zeitlichen Auftretens dieser Veränderungen. Im Hamburger Kollektiv trat die inverse Stadienmigration um das Jahr 2005 herum auf. Für die vorliegende Studie lassen sich diese Veränderungen nicht so genau datieren. So kommt das volle Ausmaß der inversen Stadienmigration im Laufe der Jahre zum Tragen. Dies mag dadurch bedingt sein, dass in einem großen nationalen Kollektiv zum einen viele teilnehmende Pathologen und Urologen aus unterschiedlichen Kliniken beteiligt sind. Zum anderen wurden in diese Studie nicht nur tertiary care center Kliniken, also Häuser der Maximalversorgung, eingeschlossen, sondern auch Krankenhäuser der Schwerpunktversorgung sowie Belegärzte. Abschließend lässt sich feststellen, dass die inverse Stadienmigration, die Veränderungen von Tumoreigenschaften und die veränderte Gleason-Score Bestimmung bei Patienten mit Prostatakrebs zu der Problematik führen, dass das heutige OP-Outcome nur noch eingeschränkt mit dem von vor fünf oder zehn Jahren verglichen werden kann.

Eine Ergänzung der vorliegenden Studie hinsichtlich weiterer primärer Therapien neben der bisher untersuchten radikalen Prostatektomie wäre vorstellbar. Dies bezüglich könnte die zusätzliche Analyse von Daten aus Krebsregistern neue Erkenntnisse liefern.

## 5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist nach wie vor die häufigste Krebserkrankung des Mannes und die dritthäufigste Krebstodesursache in Deutschland. Gegenstand der aktuellen Forschung ist unter anderem eine risikoadaptierte PSA-basierte Früherkennungsuntersuchung sowie eine adäquate stadienabhängige Therapie mit der Absicht, die Mortalität und die Morbidität des PCa weiter senken zu können. Eine im Jahr 2011 veröffentlichte Studie von Budäus et al. konnte erstmalig für ein deutsches tertiary care center aufzeigen, dass es wider Erwarten im Beobachtungszeitraum von 2000 bis 2009 zu einem Anstieg von PCa mit aggressiveren Tumoreigenschaften gekommen ist (Budäus et al., 2011). Das Ziel der vorliegenden Studie war es, sowohl die von Budäus beschriebene sogenannte inverse Stadienmigration als auch Veränderungen von Tumoreigenschaften bei Patienten mit PCa nach radikaler Prostatektomie in einem nationalen Kollektiv zu verifizieren.

Zu diesem Zweck wurden 10.323 Patienten mit PCa, welche in den Jahren von 1998 bis 2012 radikal prostatektomiert wurden, in die Studie eingeschlossen. Sowohl die prä- als auch die postoperativen Daten wurden mittels deutschlandweit verschickten Fragebögen erfasst und sind in die Datenbank des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ am Klinikum rechts der Isar eingeflossen. Die Analyse der präoperativen Parameter beinhaltet den PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose und die Risikoklassifizierung nach d'Amico. Die Analyse der postoperativen Parameter umfasst das Alter zum Zeitpunkt der OP, das pathologische Tumor- und Lymphknotenstadium, die Organbegrenzung, den pathologischen Gleason-Score sowie das pathologische Grading. Neben der Untersuchung der Häufigkeitsverteilung der analysierten Parameter wurde mit Hilfe des Jonckheere-Terpstra-Tests überprüft, ob ein Trend in den Parametern über den Beobachtungszeitraum von 15 Jahren nachweisbar ist.

Es ließ sich feststellen, dass der mediane PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose im Beobachtungszeitraum von 10 ng/ml auf 7 ng/ml gesunken ist. In der Patientengruppe mit einem PSA-Wert von  $>4 - \leq 10$  ng/ml ist es von 1998 bis 2005 zu einem Anstieg von 42% auf 64% gekommen. Seither zeigt sich für diese Gruppe eine relativ gleichbleibende Verteilung. In der Patientengruppe mit einem PSA-Wert von  $>10$  ng/ml kam es von 1998 bis 2012 zu einer Abnahme von 49% auf 28%. Bezüglich der d'Amico Risikoklassifizierung wurden die Patienten anhand ihrer

präoperativen Parameter in Niedrig-, Mittel- und Hochrisikogruppe eingeteilt. Bei den Patienten mit einem Niedrigrisiko-PCa ist der Anteil von 39% in 2005 auf 25% in 2012 gesunken. Für die Gruppe mit mittlerem Risiko zeigt sich seit 1998 eine kontinuierliche Zunahme von 35% bis auf 52% im Jahr 2012. In der Gruppe der Hochrisiko-PCa stellt sich ebenfalls seit 2004 eine Zunahme von 13% auf 22% in 2012 dar. Weiterhin zeigte sich, dass die Patienten zum Zeitpunkt der OP im Median älter geworden sind. Das mediane Alter ist im Beobachtungszeitraum von 63 Jahre auf 66 Jahre angestiegen. Die größte prozentuale Zunahme zeigte sich in der Altersgruppe >65 - ≤75 Jahre von 38% im Jahr 1998 auf 57% im Jahr 2008. Von 1998 bis 2007 ist es bei den PCa mit einem pathologischen Tumorstadium ≤pT2c zu einem Anstieg von 59% auf 74% gekommen. Für die PCa mit positiven Lymphknoten zeigt sich eine ähnliche Entwicklung. Von 1998 bis 2004 ist es zunächst zu einem Rückgang von 11% auf 4% gekommen. Seitdem zeigt sich ein Anstieg bis auf 12% im Jahr 2012. Hinsichtlich der Organbegrenzung stellt sich bei den nicht organbegrenzten PCa ein Anstieg von 27% im Jahr 2004 auf 36% im Jahr 2012 dar. Gleichzeitig fällt der Anteil der organbegrenzten PCa seit 2007 von 73% bis auf 64% im Jahr 2012 ab. Im Beobachtungszeitraum ist es zu einer Abnahme der PCa mit einem pathologischen Gleason-Score von 2-6 von 39% im Jahr 2008 auf 25% im Jahr 2012 gekommen. Gleichzeitig kam es zu einem Anstieg der PCa mit einem pathologischen Gleason-Score von 7a von 32% auf 46% zu. Für die PCa mit einem pathologischen Gleason-Score von 7b zeigt sich für die letzten Jahre ebenfalls eine steigende Tendenz.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit spiegeln die Trends des Budäus' Kollektivs wider. Eine inverse Stadienmigration und die Entwicklung hin zu aggressiveren Tumorstadien konnte in der vorliegenden nationalen Studie aufgezeigt werden. Sowohl die Zunahme von höheren Gleason-Scores als auch von PCa mit mittlerem Risiko sind mitunter der Modifizierung des Gleason-Scores im Jahr 2005 geschuldet. Die wachsende Anerkennung der radikalen Prostatektomie in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen PCa sowie die Zunahme alternativer Behandlungsregime beim Niedrigrisiko-PCa haben dazu geführt, dass die Patienten zum Zeitpunkt der OP älter geworden sind und sich vermehrt mit organüberschreitenden PCa zum Zeitpunkt der OP präsentieren.

## 6 Literaturverzeichnis

- Adam M, Alschibaja M, Autenrieth M, Barba M, Barthelmes C, Becker AJ, Beyer A, Clemm C, Dettmar P, Geinitz H, Gerl A, Haberland B, Haseke N, Heinrich C, Hentrich C, Herkommer K, Herschbach P, Hofer C, Hoffmann R, Hölscher G, Hölzel D, Huber B, Hungerhuber E, Jess K, Karl A, Khoder WY, Krauthem V, Lehmann J, Leyh H, Liedl B, Marten-Mittag B, Maurer T, May F, Nowak D, Paul R, Pöllinger B, van Randenborgh H, Retz M, Rothenberger K, Schlenker B, Schneede P, Schneller F, Seitz M, Siebels M, Stadler TC, Staehler M, Stief CG, Strätz M, Treiber U, Wagner K, Weirich G, Weiss M, Wiese M, Würschmidt F, Zaak D, Zantl N, Zellmann K, Zellner M, Zimmermann F (2008) Manual Urogenitale Tumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: W. Zuckerschwerdt Verlag.
- Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, Penson DF, Kowalczyk PD, Sanders MM, Fine J (2005) Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *Journal of the National Cancer Institute* 97:1248-1253.
- Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G, Krahn MD, Fleshner N, Holowaty E, Naglie G (2005) 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *Journal of the National Cancer Institute* 97:1525-1532.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC (2012) Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *Journal of the National Cancer Institute* 104:125-132.
- Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H (2003) Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *European urology* 43:113-118.
- Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff J, Zattoni F (2005) EAU Guidelines on Prostate Cancer. *European urology* 48:546-551.
- Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE (2002) Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *The Journal of urology* 168:514-518; discussion 518.
- 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. *The New England journal of medicine* 364:1708-1717.
- Binder J, Kramer W (2001) Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU international* 87:408-410.
- Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Oesterling JE (1994) Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *The Journal of urology* 151:1315-1320.
- Bollito E, Terrone C, Volpe A, Porpiglia F, Cracco C, Poggio M, Grande S, Righi L, Bellina M, Papotti M, Scarpa RM (2008) Changes in prostate cancer at radical prostatectomy during the prostate specific antigen era: an Italian experience.

- Analytical and quantitative cytology and histology / the International Academy of Cytology [and] American Society of Cytology 30:152-159.
- Börgermann C, Rübber H (2009) Früherkennung des Prostatakarzinoms. Dtsch Arztebl International 116:40-41.
- Brimo F, Montironi R, Egevad L, Erbersdobler A, Lin DW, Nelson JB, Rubin MA, van der Kwast T, Amin M, Epstein JI (2013) Contemporary grading for prostate cancer: implications for patient care. *European urology* 63:892-901.
- 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. *International journal of cancer Journal international du cancer* 107:797-803.
- Budäus L, Spethmann J, Isbarn H, Schmitges J, Beesch L, Haese A, Salomon G, Schlomm T, Fisch M, Heinzer H, Huland H, Graefen M, Steuber T (2011) Inverse stage migration in patients undergoing radical prostatectomy: results of 8916 European patients treated within the last decade. *BJU international* 108:1256-1261.
- Calonge N (2008) Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 149:185-191.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW (1993) Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 270:948-954.
- Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL (2005) Role of diet in prostate cancer development and progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23:8152-8160.
- Chen Z, Greenwood C, Isaacs WB, Foulkes WD, Sun J, Zheng SL, Condreay LD, Xu J (2013) The G84E mutation of HOXB13 is associated with increased risk for prostate cancer: results from the REDUCE trial. *Carcinogenesis* 34:1260-1264.
- 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.
- Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR (2010) Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28:1117-1123.
- Cowen ME, Halasyamani LK, Kattan MW (2006) Predicting life expectancy in men with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology* 175:99-103.
- 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 : the journal of the American Medical Association* 280:969-974.
- Daftary GS, Taylor HS (2006) Endocrine regulation of HOX genes. *Endocrine reviews* 27:331-355.
- Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, Freedland SJ, Klotz LH, Parker C, Soloway MS (2012) Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology* 62:976-983.
- Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ, Samaratunga H (2012) Gleason grading: past, present and future. *Histopathology* 60:75-86.
- Dörr M, Holzel D, Schubert-Fritschle G, Engel J, Schlesinger-Raab A (2015) Changes in Prognostic and Therapeutic Parameters in Prostate Cancer from

- an Epidemiological View over 20 Years. *Oncology research and treatment* 38:8-14.
- Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, Jackson R, Southgate C, Singh R, Falconer A, Dearnaley DP, Ardern-Jones A, Murkin A, Dowe A, Kelly J, Williams S, Oram R, Stevens M, Teare DM, Ponder BA, Gayther SA, Easton DF, Eeles RA (2003) Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *American journal of human genetics* 72:1-12.
- Egevad L, Allsbrook WC, Jr., Epstein JI (2005) Current practice of Gleason grading among genitourinary pathologists. *Human pathology* 36:5-9.
- Ellis WJ, Lange PH (2007) Point: open radical prostatectomy should not be abandoned. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 5:685-688.
- 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. *The American journal of surgical pathology* 29:1228-1242.
- Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, Wiley KE, Isaacs SD, Johng D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin AW, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig DW, Zheng SL, Walsh PC, Montie JE, Xu J, Carpten JD, Isaacs WB, Cooney KA (2012) Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *The New England journal of medicine* 366:141-149.
- Franks LM (1954) Latent carcinoma. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 15:236-249.
- Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC (2007) Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 109:1273-1278.
- Gallina A, Chun FK-H, Suardi N, Eastham JA, Perrotte P, Graefen M, Hutterer G, Huland H, Klein EA, Reuther A, Montorsi F, Briganti A, Shariat SF, Roehrborn CG, de la Taille A, Salomon L, Karakiewicz PI (2008) Comparison of stage migration patterns between Europe and the USA: an analysis of 11 350 men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU international* 101:1513-1518.
- 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. *European urology* 32:385-390.
- Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC (2002) A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 94:391-398.
- Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G (2008) The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *The Canadian journal of urology* 15:3866-3871.
- Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M (2012) The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci. *Aktuelle Urologie* 43:228-230.
- 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. *European urology* 59:61-71.

- Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R (2002) Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *The Journal of urology* 167:1681-1686.
- Helpap B, Egevad L (2006) The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 449:622-627.
- Helpap B, Egevad L (2007) Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarcinomen. *Der Urologe Ausg A* 46:59-62.
- Helpap B, Kollermann J (2012) Combined histoarchitectural and cytological biopsy grading improves grading accuracy in low-grade prostate cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 19:126-133.
- Helpap B, Wittekind C. (2006). Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostatatumoren. Retrieved 2015/04/27, from [http://www.pathologie-guetersloh.de/informationen/leitlinien-empfehlungen-und/leitlinie-prostata/bdp\\_leitlinie\\_prostata.pdf](http://www.pathologie-guetersloh.de/informationen/leitlinien-empfehlungen-und/leitlinie-prostata/bdp_leitlinie_prostata.pdf)
- Herden J, Ernstmann N, Schnell D, Weißbach L (2014) Die HAROW-Studie: ein Beispiel für Versorgungsforschung. *Der Urologe* 12:1743-1752.
- Herkommer K, Schmidt C, Gschwend JE (2011) [Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families]. *Der Urologe Ausg A* 50:813-820.
- Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H (2007) Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *European urology* 51:121-128; discussion 128-129.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ (2008) Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians* 58:71-96.
- Johns LE, Houlston RS (2003) A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU international* 91:789-794.
- Joslyn SA, Konety BR (2006) Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 68:121-125.
- Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC (2007) The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 99:1074-1085.
- Khan MA, Partin AW (2003) Management of high-risk populations with locally advanced prostate cancer. *The oncologist* 8:259-269.
- Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB, Urban DA, Crawford ED, Hayes RB (2006) A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 15:92-98.
- Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, Mahmud N, Guy M, Edwards S, O'Brien L, Sawyer E, Hall A, Wilkinson R, Dadaev T, Goh C, Easton D, Goldgar D, Eeles R (2011) BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *British journal of cancer* 105:1230-1234.
- Lee EK, Baack J, Duchene DA (2010) Survey of practicing urologists: robotic versus open radical prostatectomy. *The Canadian journal of urology* 17:5094-5098.
- Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, Goh C, Govindasami K, Guy M, O'Brien L, Sawyer E, Hall A, Wilkinson R, Easton D, Goldgar D, Eeles R, Kote-Jarai Z (2012) Germline BRCA1

- mutations increase prostate cancer risk. *British journal of cancer* 106:1697-1701.
- Liede A, Karlan BY, Narod SA (2004) Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22:735-742.
- Luboldt HJ, Altwein JE, Bichler KH, Czaja D, Husing J, Fornara P, Jockel KH, Lubben G, Schalkhauser K, Weissbach L, Wirth M, Rubben H (1999) Früherkennung des Prostatakarzinoms. Erste Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie in Deutschland. *Der Urologe Ausg A* 38:114-123.
- Luboldt HJ, Husing J, Altwein JE, Bichler KH, Czaja D, Fornara P, Jockel KH, Schalkhauser K, Weissbach L, Wirth M, Rubben H (2000) Früherkennung des Prostatakarzinoms in der urologischen Praxis mit digitaler rektaler Untersuchung und prostata-spezifischem Antigen *Der Urologe Ausg A* 39:330-333.
- Masko EM, Allott EH, Freedland SJ (2013) The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better? *European urology* 63:810-820.
- Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, Studer UE (2008) The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *European urology* 53:118-125.
- Milonas D, Baltrimavicius R, Grybas A, Gudinaševičienė I, Trumbeckas D, Kincius M, Auskalnis S, Jievaltas M (2011) Outcome of surgery in locally advanced pT3a prostate cancer. *Central European journal of urology* 64:209-212.
- Moyer VA (2012) Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 157:120-134.
- Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, Kirkels WJ, Schroder FH (1999) The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *The Journal of urology* 161:1192-1198.
- Robert-Koch-Institut. (2013). Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland, Prostatakrebs. Retrieved 2015/03/03, from [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2013/kid\\_2013\\_c61\\_prostata.pdf;jsessionid=476D9EDC65D65AECD A144F50F674A4FD.2\\_cid390?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c61_prostata.pdf;jsessionid=476D9EDC65D65AECD A144F50F674A4FD.2_cid390?__blob=publicationFile)
- Roder MA, Brasso K, Christensen IJ, Johansen J, Langkilde NC, Hvarnæs H, Carlsson S, Jakobsen H, Borre M, Iversen P (2014) Changes in preoperative characteristics in patients undergoing radical prostatectomy - a 16-year nationwide analysis. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 53:361-367.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England journal of medicine* 360:1320-1328.
- Schröder 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. *The New England journal of medicine* 366:981-990.

- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Maattanen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A (2014) Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384:2027-2035.
- Shikanov SA, Thong A, Gofrit ON, Zagaja GP, Steinberg GD, Shalhav AL, Zorn KC (2008) Robotic laparoscopic radical prostatectomy for biopsy Gleason 8 to 10: prediction of favorable pathologic outcome with preoperative parameters. *Journal of endourology / Endourological Society* 22:1477-1481.
- Silberstein JL, Vickers AJ, Power NE, Fine SW, Scardino PT, Eastham JA, Laudone VP (2011) Reverse stage shift at a tertiary care center: escalating risk in men undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 117:4855-4860.
- Stasiewicz D, Staroslawska E, Brzozowska A, Mocarska A, Losicki M, Szumilo J, Burdan F (2012) [Epidemiology and risk factors of the prostate cancer]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* 33:163-167.
- Statistisches-Bundesamt. (2015). Retrieved 2015/04/26, from [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Starbefeulle/Tabellen/Lebenserwartung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Starbefeulle/Tabellen/Lebenserwartung.pdf?__blob=publicationFile)
- Steuber T, Budaus L, Walz J, Zorn KC, Schlomm T, Chun F, Ahyai S, Fisch M, Sauter G, Huland H, Graefen M, Haese A (2011) Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU international* 107:1755-1761.
- Stone NN, Stock RG, Unger P (1997) Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *The Journal of urology* 158:1891-1894.
- Thompson D, Easton DF (2002) Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 94:1358-1365.
- Thomsen FB, Roder MA, Hvarness H, Iversen P, Brasso K (2013) Active surveillance can reduce overtreatment in patients with low-risk prostate cancer. *Danish medical journal* 60:A4575.
- Turpen R, Rosser CJ (2009) Focal therapy for prostate cancer: revolution or evolution? *BMC urology* 9:2.
- van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, Ausems MG, Menko FH, Gomez Garcia EB, Klijn JG, Hogervorst FB, van Houtwelingen JC, van't Veer LJ, Rookus MA, van Leeuwen FE (2005) Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *Journal of medical genetics* 42:711-719.
- Van Der Poel HG, Moonen L, Horenblas S (2008) Sequential treatment for recurrent localized prostate cancer. *Journal of surgical oncology* 97:377-382.
- Walsh PC, Donker PJ (2002) Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. 1982. *The Journal of urology* 167:1005-1010.
- Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC (1983) Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *The Prostate* 4:473-485.
- Walz J, Gallina A, Saad F, Montorsi F, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Graefen M, Benard F, McCormack M, Valiquette L, Karakiewicz PI (2007) A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25:3576-3581.

- Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM (1981) Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *The Prostate* 2:89-96.
- Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM (2002) Purification of a human prostate specific antigen. 1979. *The Journal of urology* 167:960-964; discussion 964-965.
- 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 international* 95:751-756.
- Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW, et al. (1995) Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *Journal of the National Cancer Institute* 87:652-661.
- Wirth M, Weißbach L, 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. Retrieved 2015/04/27, from [https://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3\\_LL\\_PCAS3\\_PCa\\_Aktualisierung\\_2011\\_110912f.pdf](https://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_LL_PCAS3_PCa_Aktualisierung_2011_110912f.pdf)
- Wirth M, Weißbach L, 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. (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Retrieved 2015/04/27, from [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2014-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2014-12.pdf)
- Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Wiegel T, Wolff J, Wörmann B. (2009). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Retrieved 2015/04/27, from [http://www.ash-berlin.eu/fileadmin/user\\_upload/pdfs/Forschung/Projekte/AOP/S3Leitlinien\\_Prostatakrebs.pdf](http://www.ash-berlin.eu/fileadmin/user_upload/pdfs/Forschung/Projekte/AOP/S3Leitlinien_Prostatakrebs.pdf)
- Young HH (2002) The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905. *The Journal of urology* 168:914-921.

## 7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. J. E. Gschwend, Ärztlicher Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, danke ich für die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Abteilung verfassen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau PD Dr. K. Herkommer, Oberärztin der Urologischen Klinik und Leiterin des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“, für die außerordentlich fachkundige, erfahrene und sehr persönliche Betreuung, welche maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Als sehr motivierend empfand ich ihre große Begeisterung sowie ihr Engagement für dieses Projekt. Ganz besonders möchte ich mich für ihre wertvollen Anregungen und Ratschläge, ihre unermüdliche Unterstützung sowie dem zeitintensiven, aber dennoch flinken Korrekturlesen bedanken.

Mein großer Dank gilt ebenfalls Frau Professor M. Kron für ihre fachkundige Beratung und Unterstützung bei der statistischen Analyse der Ergebnisse.

Ein ganz großes Dankeschön gilt Frau H. Schulwitz, die mir bei der Dateneingabe, der statistischen Auswertung und bei vielen weiteren großen und kleinen Problemen eine tolle Unterstützung war.

Einen besonderen Dank möchte ich allen Patienten des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ aussprechen, deren engagierte Teilnahme das Projekt und damit meine Dissertation erst möglich gemacht haben.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen bedanken, die durch ihre Tätigkeit in urologischen Abteilungen, Rehabilitationskliniken und Arztpraxen jährlich viele neue Patienten für das Forschungsprojekt rekrutieren. Anhand ihrer zurückgeschickten Fragebögen und der damit übermittelten Daten war eine Analyse, wie sie meiner Dissertation zugrunde liegt, erst möglich.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund, die mich während der ganzen Zeit meines Dissertationsvorhabens unterstützt und immer wieder motiviert haben. Meiner Schwester und meinem Freund danke ich darüberhinaus für hilfreiche Anregungen und das Korrekturlesen meiner Dissertation.