

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend)

**Einfluss der Familienanamnese und des Diagnosealters auf das
histopathologische Outcome nach Radikaler Prostatektomie
von präoperativ für Active Surveillance geeigneten Patienten**

Melanie Barbara Schwan

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades

eines Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer
2. Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 13.06.2016
bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 14.06.2017 angenommen

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung	5
1.1 Fragestellung:	12
2. Material & Methoden.....	13
2.1 Diagnoseparameter der Analyse.....	14
2.1.1 Familiärer Status	14
2.1.2 Alter bei Diagnose.....	15
2.1.3 PSA-Wert bei Diagnose	15
2.1.4 Biopsietumorstadium	17
2.1.5 Präoperativer Gleason-Score	19
2.2 Active Surveillance	21
2.3 Einschlusskriterien, präoperativ	22
2.4 Definition Upgrading.....	23
2.5 Definition Upstaging	24
2.6 Statistik.....	24
3. Ergebnisse	25
4. Diskussion.....	32
5. Zusammenfassung	55
6. Literaturverzeichnis.....	58
7. Danksagung	62

Abkürzungsverzeichnis

AA	Afro-Amerikaner
AS	Active Surveillance
DRU	digital-rektale Untersuchung
fPSA	freies Prostata spezifischen Antigens
ISUP	International Society of Urological Pathology
JHU	John Hopkins University
LR	low risk
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds Ratio
PCa	Prostatakarzinom
PRIAS	Prostate Cancer Research International: Active Surveillance
PSA	Prostata spezifischen Antigens
PSAD	Prostata spezifisches Antigen Dichte
SIR	Standardisierte Inzidenz Ratio
tPSA	totales PSA
TRUS	transrektaler Ultraschall
UC	University of Chicago
UCSF	University of California San Francisco
UICC	Union for International Cancer Control
UM	University of Miami
UW	University of Wisconsin-Madison
VLR	very low risk
WA	Weiß-Amerikaner

1. Einleitung

Seit 1999 ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms (PCa) in Deutschland um 50% gestiegen, wodurch es seit etwa 15 Jahren an Platz eins der häufigsten Karzinome des Mannes steht. Als Todesursache bei Krebserkrankungen steht das PCa an dritter Stelle. Die Inzidenz des PCa lag 2012 bei 63.710 neuerkrankten Männern (162,1 Neuerkrankungen/100.000 Personen, Prognose für 2016: 66.900 neuerkrankte Männer, s. Grafik 1.1 und 1.2). Von den aktuell Neuerkrankten haben 75% der Patienten ein organbegrenzt PCa [Robert Koch Institut 2015]¹.

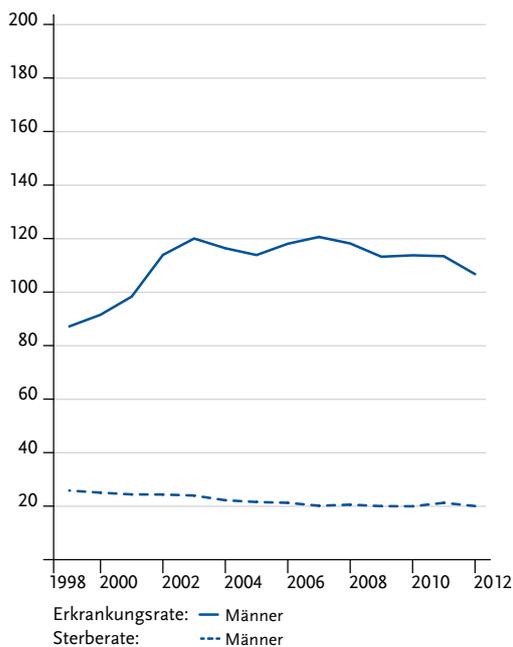


Abb. 1.1 Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C61, Deutschland 1999 – 2012, je 100.000 (Europastandard) [Robert Koch Institut 2015]¹

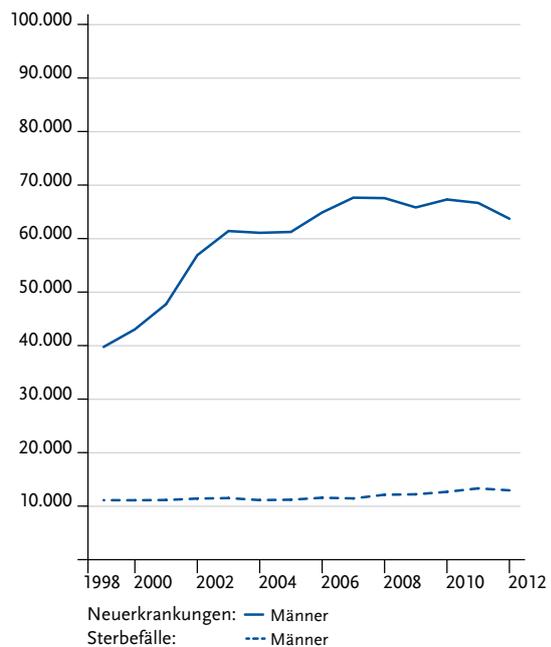


Abb. 1.2 Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, ICD-10 C61, Deutschland 1999 – 2012 [Robert Koch Institut 2015]¹

Die organbegrenzten Stadien des PCa sind dabei - nach der Union for International Cancer Control Klassifikation (UICC) - definiert als TNM Stadium < cT3, cN0, cM0 [S3-Leitlinie 2014]², [Smith 1990]³. Der starke Anstieg der Inzidenz des PCa, vor allem des organbegrenzten PCa, hängt mit der seit den 1990er Jahren durchgeführten Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) zusammen. Das PSA ist ein im Blut befindlicher Gewebemarker, der

proportional zur Zunahme der Masse des Prostatagewebes bei benigner Prostatahyperplasie, aber auch bei malignen Entartungen u.a. Irritationen der Prostata ansteigt. Bei malignen Entartungen ist in der Regel, im Vergleich zur benignen Prostatahyperplasie, jedoch mit einem deutlich steileren Anstieg des PSA-Werts im selben Zeitraum zu rechnen. Dies ermöglicht das PCa schon in frühen Stadien zu diagnostizieren. Das PSA ist gewebespezifisch, daher ist es auch in der Nachsorge von großem Nutzen. Durch die regelmäßige Bestimmung des PSA-Werts kann eine Metastasierung früher detektiert und die Effizienz einer Therapie besser kontrolliert werden.

Nach heutigem Wissen ist die Entstehung des PCa multifaktoriell bedingt. Bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung am PCa sind das Alter, die Familienanamnese, welche in familiär und hereditär unterschieden werden kann, die Rasse und die Ernährung. Mit 77,4% ist der Großteil der Patienten sporadisch erkrankt, d.h. es sind keine näheren Verwandten vom PCa betroffen, 20% sind familiär betroffen und ca. 2,6% hereditär [Herkommer 2011]⁴. Das PCa betrifft vor allem ältere Patienten, daher wird die Krebsvorsorgeuntersuchung für das PCa in Deutschland ab dem 45. Lebensjahr empfohlen. Patienten mit einer positiven Familienanamnese, bei denen nähere Verwandte bereits am PCa erkrankt sind, wird die Vorsorgeuntersuchung schon ab dem 40. Lebensjahr empfohlen [S3-Leitlinie 2014]². Einige Studien belegen, dass bestimmte Rassen, vor allem Afro-Amerikaner, häufiger, teils an aggressiveren, Prostatakarzinomen erkranken, obwohl sie den gleichen äußeren Einflüssen ausgesetzt sind wie hellhäutige US-Amerikaner [Ha 2013]⁵. Dies gilt z.B. auch für das Mammakarzinom. Hier haben Lateinamerikanerinnen und Afro-Amerikanerinnen häufiger höhergradige, schlechter differenzierte Tumore als Weiß-Amerikanerinnen gleichen Alters [Shavers 2003]⁶. Die Lebensweise, speziell die Ernährung, kann Einfluss auf das Erkrankungsrisiko nehmen. So haben z.B. Asiaten die in den USA leben und die dortigen Ernährungsgewohnheiten angenommen haben ein höheres Erkrankungsrisiko als Asiaten, die nach Einwanderung in die USA ihre Lebensgewohnheiten nicht angepasst haben [Kimura 2012]⁷. Dabei führt z.B. die vermehrte Aufnahme von Milcheiweißen zu einer Erhöhung des PCa-Risikos [Allen 2008]⁸, während eine fisch- und sojareiche Ernährung protektiv

wirkt [Hebert 1998]⁹. Auch einige Genmutationen haben einen Einfluss auf die Entstehung des PCa. Dazu zählt z.B. die Mutation des Gens HOXB13, welches für die Produktion und Zusammensetzung des Prostatasekrets verantwortlich ist. Die Punktmutation HOXB13 G84E auf Chromosom 17 führt zu einer signifikanten Erhöhung des Erkrankungsrisikos [Ewing 2012]¹⁰. Weitere bekannte risikoe erhöhende Genmutationen sind z.B. die Mutationen der Gene BRCA1, BRCA2, HPC1 [Smith 1996]¹¹, HPC2 [Berthon 1998]¹² und HPCX [Xu 1998]¹³. Nicht zu vernachlässigen ist auch der Einfluss der familiären Vorgeschichte. Das PCa ist das Karzinom mit der höchsten Rate an familiärer Häufung, so haben in Deutschland 19% der Prostatakarzinom-Patienten mindestens einen weiteren erstgradigen Verwandten mit PCa [Herkommer 2011]⁴. In Schweden liegt die familiäre Rate für das PCa bei 20,2%, gefolgt vom Mammakarzinom mit 13,6% und dem kolorektalen Karzinom 12,8% [Hemminki 2008]¹⁴. Dabei ist zu beachten, dass familiär betroffene Karzinompatienten häufiger in jungen Jahren erkranken als sporadisch erkrankte Patienten. Ob der Erkrankungsverlauf beim PCa hierdurch beeinflusst wird, ist noch nicht ausreichend geklärt. Beim Mammakarzinom haben junge Patientinnen eine höhere Rezidivrate und eine niedrigere Gesamtüberlebensrate, als Patientinnen, die im mittleren oder fortgeschrittenen Alter erkranken [Freedman 2013]¹⁵.

Während die Krankenkassen in Deutschland für das PCa aktuell nur die digital-rektale Untersuchung (DRU) bezahlen, empfiehlt die S3-Leitlinie, die Patienten nicht nur über die DRU, sondern auch über die Möglichkeit der PSA-Wertbestimmung zu informieren. Letztere gehört aktuell zu den Individuellen Gesundheitsleistungen (IGeL), deren Kosten der Patient selber tragen muss.

Die Prostatakrebsvorsorge, mit kombinierter PSA-Messung und digital-rektaler Untersuchung, ist eine einfache, schnelle, sensitive und wirtschaftsökonomische Art der Vorsorge, die es ermöglicht Prostatakarzinome bereits in einem frühen Stadium zu erkennen, in dem das PCa meist noch keine Symptome macht, aber sehr gut zu therapieren ist. Sollte dabei ein, für die Altersgruppe, erhöhter PSA-Wert auffallen, der nicht anderweitig erklärbar ist, wird dem Patienten empfohlen, eine Stanzbiopsie der Prostata durchführen zu lassen. Dabei werden z.B. ultraschallgesteuert, meist per transrektalem Ultraschall (TRUS), mehrere Biopsien aus der Prostata entnommen. In der

Regel werden dabei 5-6 Biopsien pro Seitenlappen, insgesamt also 10-12 Biopsien entnommen. Bei auffälliger digital-rektaler Untersuchung (DRU) oder transrektalen Ultraschall (TRUS), werden zusätzlich gezielte Stanzbiopsien aus dem suspekten Areal entnommen. Die gewonnenen Biopsien werden von einem Pathologen beurteilt, so dass die Ausdehnung des Tumors und der Entartungsgrad mittels Gleason-Score erfasst werden können. Bei Patienten mit einem PSA \leq 4ng/ml sind die Biopsien bei 15% der Patienten karzinompositiv [Thompson 2004]¹⁶. Die Ergebnisse einer positiven Biopsie können richtungsweisend für das weitere Vorgehen sein. Optionen für eine kurative Therapie sind die Radikale Prostatektomie und die Radiatio. Bei der Radikalen Prostatektomie wird die Prostata, einschließlich der Samenblasen und, in den meisten Fällen, die regionalen Lymphknoten entfernt. Die Radikale Prostatektomie kann offen, perineal, laparoskopisch oder roboterassistiert durchgeführt werden. In einigen Fällen kann es nach der Operation zu vorübergehender bis dauerhafter Erektile Dysfunktion oder Harninkontinenz kommen. Daher wird je nach Ausdehnung und Lage des Tumors versucht, möglichst nerverhaltend zu operieren, um das Risiko dieser unerwünschten Operationsfolgen zu minimieren. Bei der Radiatio besteht die Möglichkeit der perkutanen Bestrahlung von außen oder der permanenten Brachytherapie. Letztere bedeutet die Implantation von kleinen radioaktiven Kapseln, sogenannten Seeds, in das Prostatagewebe. Die Radiatio birgt ebenfalls das Risiko der Erektile Dysfunktion, sowie von Entzündungen der Blase und des Darms mit Harninkontinenz, schmerzhafter Darmmotilität, Durchfall und rektalen Blutungen oder Schleimabgang. Intestinale Beschwerden geben Patienten deutlich häufiger nach Bestrahlung an, als nach Radikaler Prostatektomie [Potosky 2004]¹⁷. Zeigt der Patient bereits erste Symptome ist der Tumor oft so weit fortgeschritten, dass eine kurative, nebenwirkungsarme Therapie nicht mehr in Betracht gezogen werden kann. Als palliative Therapie gibt es die Möglichkeit der Androgendeprivationstherapie. Diese führt im Bereich der sexuellen Störung zu Libidoverlust und Erektile Dysfunktion. Zwar wurde für die Hormondeprivation eine Verlängerung des progressfreien Überlebens nachgewiesen, die Datenlage zum Gesamtüberleben ist jedoch nicht eindeutig. [Hoda 2012]¹⁸ Watchful Waiting, mit ausschließlich symptomabhängiger palliativer Intervention, kann Patienten, die eine primäre Androgendeprivation ablehnen, angeboten werden. Watchful Waiting wird auch bei Patienten erwogen, die eine mutmaßliche Lebenserwartung < 10 Jahren haben, da eine kurative Therapie, wie z.B. die Radikale Prostatektomie, in diesen Fällen keinen

klaren Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens bietet [S3-Leitlinien]². In Deutschland ist die Radikale Prostatektomie mit Abstand die am häufigsten durchgeführte Therapie für das PCa [Chun 2015]¹⁹. Der Großteil der detektierten Prostatakarzinome befindet sich in einem sehr frühen Stadium, weshalb sich die Frage stellt, wie in Zukunft mit diesen Frühkarzinomen umgegangen werden soll. Frühkarzinome bereiten den Patienten zu Lebzeiten teilweise keine Probleme, eine invasive Therapie kann aber das Risiko diverser Nebenwirkungen bergen. Die Möglichkeit diese, klinisch teils unbedeutenden, Prostatakarzinome zu entdecken birgt das Risiko der Übertherapie. 1990 wurde erstmals von Smith et al. beschrieben, dass eine direkt eingeleitete Therapie für Patienten mit einem low risk PCa kaum Vorteile für das krebsspezifische Überleben bringt [Smith 1990]³. Daraus entwickelte sich das Konzept der Active Surveillance (AS) für Patienten mit einem Niedrigrisiko-PCa, um eine Übertherapie zu vermeiden. Die am häufigsten verwendeten Einschlusskriterien für Active Surveillance beinhalten einen Gleason Score ≤ 6 , ein Tumorstadium $\leq cT2a$, einen PSA bei Diagnose $\leq 10\text{ng/ml}$ und ≤ 2 karzinominfiltrierte Biopsiestanzen, wovon $\leq 50\%$ pro Biopsiestanze karzinominfiltriert sein dürfen. Die spezifischen Kriterien variieren von Studie zu Studie. Unter ähnlichen Kriterien, wie sie oben genannt werden, kommt es im Präparat der Radikalen Prostatektomie bei 9,4% [Ha 2013]⁵ bis 64% [Iremashvili 2012]²⁰ der Patienten zu einer Hochstufung des Gleasons-Scores, also einem Upgrading, und bei 69,4% [Müller 2013]²¹ bis 87% [Conti SL 2009]²² der Patienten zu einer Hochstufung des T-Stadiums, dem Upstaging. Selbst unter den striktesten Kriterien, mit einem Gleason Score ≤ 6 (3+3), einem Tumorstadium von cT1c, einer PSA-Dichte bei Diagnose $\leq 0,15\text{ ng/ml}^2$ und ≤ 2 karzinominfiltrierten Biopsiestanzen, wovon $\leq 50\%$ pro Biopsiestanze karzinominfiltriert sein dürfen, kommt es noch bei 27,9% der Patienten zu Upgrading und bei 4% der Patienten zu Upstaging [Suardi N 2010]²³. Daher ist es notwendig, weitere Einschlusskriterien zu finden, um das Patientenkollektiv herauszufiltern, das tatsächlich von AS profitieren würde und gleichzeitig weniger geeigneten Patienten das Risiko des Undergrading und Understaging zu ersparen. Die Einschlusskriterien der S3-Leitlinie sind etwas strikter als die Leitlinien der European Association of Urology. In Tab. 1.1 sind diese zum Vergleich gegenübergestellt. Die Progressdefinitionen der beiden Leitlinien finden sich in Tab. 1.2

Tab. 1.1 Vergleich der Einschlusskriterien nach deutscher S3²- und European Association of Urology-²⁴ Leitlinie für Active Surveillance

Leitlinie	S3-Leitlinie Level of Evidence 4 (Update 2014)	European Association of Urology (Update 2013)
Prostata-spezifisches Antigen	≤ 10ng/ml	< 10ng/ml
Gleason-Score	≤ 6	≤ 6
Klinisches Tumorstadium	cT1c - cT2a	cT1 - cT2
Max. Anzahl an karzinompositiven Stanzbiopsien	≤ 2 Biopsien (10-12 Stenzen)	≤ 3 Biopsien
Max. prozentualer karzinompositiver Anteil der einzelnen Biopsiestanzen	≤ 50% der einzelnen Biopsiestanzen sind karzinominfiltriert	≤ 50% der einzelnen Biopsiestanzen sind karzinominfiltriert

Tab. 1.2 Vergleich der Progresskriterien nach deutscher S3²- und European Association of Urology-²⁴ Leitlinie für Active Surveillance

Leitlinie	S3-Leitlinie Level of Evidence 4 (Update 2014)	European Association of Urology (Update 2013)
Progressdefinition	PSA-Verdopplungszeit < 3 Jahre	PSA-Verdopplungszeit ≤ 2 - 4 Jahre
	Gleason-Score > 6 > 2 (von 10-12) karzinominvolverte Biopsien	Gleason-Score > 6 > 3 (von 10-12) karzinominvolverte Biopsien
	oder	oder
	> 50% Karzinominfiltration einzelner Biopsiestanzen PSA > 10 ng/ml	> 50% Karzinominfiltration einzelner Biopsiestanzen PSA > 10ng/ml

PSA = Prostata-spezifisches Antigen

Patienten unter AS sollten sich laut S3-Leitlinie regelmäßigen Kontrollen unterziehen, um einen Progress der Erkrankung rechtzeitig erkennen und therapieren zu können. Die Kontrolluntersuchungen beinhalten die Bestimmung des PSA, die digital-rektale Untersuchung (DRU) und Stanzbiopsien. Die zeitlichen Abstände der Kontrollen sind in Tab. 1.3 dargestellt.

Tab. 1.3 Kontrollabstände nach S3-Leitlinien² in der progressfreien Zeit

Jahr seit Diagnose	Digital rektale Untersuchung	Prostata spezifisches Antigen	Biopsie
1.	alle 3 Monate	alle 3 Monate	nach 6 Monaten
2.	alle 3 Monate	alle 3 Monate	alle 12-18 Monate
3.	alle 6 Monate, falls progressfrei	alle 6 Monate, falls progressfrei	alle 12-18 Monate
≥ 4	alle 6 Monate, falls progressfrei	alle 6 Monate, falls progressfrei	Alle 3 Jahre, falls progressfrei

Vorteile der AS sind das Vermeiden bzw. das Herauszögern von möglichen Nebenwirkungen, die durch frühzeitige, kurative Therapie entstehen können.

Das Vermeiden von Nebenwirkungen, wie Inkontinenz und Erektile Dysfunktion, kann zu einer Verbesserung oder zum Erhalt der Lebensqualität führen. Des Weiteren liegen die Kosten der AS deutlich unter denen einer frühkurativen Therapie, wenn diese damit vermieden werden kann [Koerber 2014]²⁵. Risiken der AS sind das mögliche Undergrading und Understaging, was in der weiteren Therapie zu einem schlechteren Outcome führen kann. Dabei werden Upstaging und Upgrading nicht einheitlich definiert. Einige Studien definieren Upstaging als das nicht mehr den Einschlusskriterien entsprechen; dies entspricht meist einem Tumorstadium von $\geq cT2b$ oder $\geq cT2c$. Andere Studien werten erst einen Prostatakapsel-überschreitenden Progress als Upstaging; dies entspricht einem Tumorstadium $\geq T3$. Auch das Upgrading ist nicht einheitlich definiert; je nach Studie liegt das Upgrading bei einem Gleason-Score von $\geq 7a$ bzw. $\geq 7b$. Bisher ist nicht vollständig geklärt, welche Faktoren zu einem aggressiveren Verlauf des PCa und damit zu potentielltem Upstaging oder Upgrading unter AS führen können. Einige Studien haben einen Zusammenhang verschiedener Suszeptibilitätsloki und Genmutationen auf die Entstehung und Aggressivität des PCa gezeigt, wie z.B. Mutationen von

HOXB13, BRCA1 und BRCA2 oder Single Nukleotid Polymorphismen (SNP). Diese Ergebnisse konnten jedoch nicht in allen Studien reproduziert werden [McGuire 2012]²⁶, [Helfand 2010]²⁷, [Camp 2009]²⁸.

1.1 Fragestellung:

Für diese Studie wurden aus der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ die Daten von 24.000 Patienten mit Radikaler Prostatektomie als primärer Therapie untersucht. Von diesen Patienten wurden retrospektiv die ausgewählt, die präoperativ für Active Surveillance geeignet gewesen wären. Dazu mussten folgende Kriterien erfüllt sein: Gleason-Score ≤ 6 , Tumorstadium cT1c oder cT2a, PSA bei Diagnose $\leq 10\text{ng/ml}$, ≤ 2 tumorinfiltrierte Stanzbiopsien von insgesamt ≥ 10 Stanzbiopsien. Das Alter bei Diagnose und die Familienanamnese, ob die Patienten sporadisch, familiär oder hereditär erkrankt waren, mussten bekannt sein. Patienten mit fehlenden Daten oder Überschreiten von ≥ 1 Einschlussparameter wurden ausgeschlossen. Bei diesem Kollektiv wurden die prä- und postoperativen histopathologischen Ergebnisse verglichen, um festzustellen wie häufig es zu Upgrading und Upstaging kam. Upgrading wurde definiert als Gleason-Score $\geq 7a$, Upstaging als $\geq pT2b$. Dies sollte herausstellen, wie viele Patienten in einem deutschen Kollektiv ein fortgeschritteneres PCa hatten als bei Diagnose angenommen wurde. Dabei kam der Studie zugute, dass die Daten nicht von einem einzelnen Prostatazentrum, sondern von Urologen und Pathologen bundesweit erhoben wurden, so dass mit praxisnahen Daten gearbeitet wurde. Da genetische Prädisposition und Umwelteinflüsse die Entstehung eines PCa begünstigen können, erfolgte die Analyse eines deutschen Kollektivs, um die Ergebnisse auf selbiges anwenden zu können. Als potenzielle Einflussfaktoren auf das histopathologische Outcome wurden die o.g. Einschlusskriterien für Active Surveillance, Alter bei Diagnose und Familienanamnese getestet. Vorteile der AS sind das Vermeiden bzw. das Herauszögern von möglichen Nebenwirkungen, die durch frühzeitige, kurative Therapien entstehen. Das Herauszögern soll zum Erhalt der Lebensqualität führen. Nachteile der AS sind

mögliches Undergrading und Understaging; dies bedeutet eine zu niedrige Einstufung des Gleason-Scores und Tumorstadiums, was zu einem schlechteren Outcome führen kann.

Das Verbessern der Einschlusskriterien könnte dabei helfen, bestimmte Patientengruppen herauszufiltern, die mit hoher Wahrscheinlichkeit ein weiter fortgeschrittenes PCa haben, als bei Erstdiagnose angenommen. Daher soll diese Arbeit dazu beitragen eine noch genauere Selektion von Patienten vornehmen zu können, die tatsächlich von Active Surveillance profitieren würden und im Gegenzug die Patienten auszuschließen, deren Outcome man durch die verlängerte Zeit bis zur Therapieeinleitung verschlechtern würde.

2. Material & Methoden

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob es prädiktive Faktoren für Upgrading und Upstaging bei Prostatakarzinompatienten gibt, die präoperativ für Active Surveillance geeignet gewesen wären. Alle Patienten des Kollektivs haben sich innerhalb von drei Monaten nach Diagnose einer Radikalen Prostatektomie unterzogen.

Das untersuchte Kollektiv beinhaltet Daten von 1001 Patienten, die retrospektiv mittels logistischer Regression analysiert wurden. Die verwendeten Daten stammen aus der landesweiten Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ mit aktuell mehr als 36.000 Patienten. Seit 1999 werden für diese Datenbank Patienten, unabhängig von ihrer Familienanamnese, mit Hilfe von niedergelassenen Urologen, urologischen Kliniken und Rehabilitationskliniken in ganz Deutschland rekrutiert. Die über einen Ersterhebungsbogen gewonnen Daten werden jährlich mittels Fragebögen aktualisiert.

2.1 Diagnoseparameter der Analyse

- familiärer Status
- Alter bei Diagnose
- PSA-Wert bei Diagnose
- Biopsietumorstadium
- präoperative Gleason-Score

2.1.1 Familiärer Status

Der familiäre Status wurde in drei Kategorien unterteilt:

- sporadisch
- familiär
- hereditär

Sporadisch

Sporadisch erkrankte Patienten sind definiert als Patienten die keinen erst- oder zweitgradig Verwandten mit Prostatakarzinom haben. Erstgradig Verwandte sind definiert als direkte Nachkommen, bzw. Vorfahren z.B. Vater und Sohn oder Geschwister, z.B. zwei Brüder. Zweitgradig Verwandte sind definiert als erstgradige Verwandte von erstgradigen Verwandten des Index-Patienten, z.B. Patient und Großvater oder Patient und Neffe.

Familiär

Familiär betroffene Patienten sind definiert als Patienten, die mindestens einen erstgradig Verwandten mit Prostatakarzinom haben.

Hereditär

Hereditär betroffene Patienten sind - definiert nach den John Hopkins

Kriterien von 1993 [Carter 1993]²⁹ – Patienten, die einem der folgenden drei Kriterien entsprechen:

- drei oder mehr Personen einer Kernfamilie sind an einem Prostatakarzinom erkrankt (z.B. der Vater und zwei Söhne oder drei Brüder)
- in drei aufeinander folgenden Generationen der väterlichen oder mütterlichen Linie sind Personen am Prostatakarzinom erkrankt (z.B. Vater, Sohn und Enkel)
- bei mindestens zwei Brüdern ≤ 55 . Lebensjahr wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert

2.1.2 Alter bei Diagnose

Es wurde das Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose berechnet. Patienten, bei denen das Alter bei Diagnose nicht bekannt war, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.1.3 PSA-Wert bei Diagnose

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Gewebemarker, der zur Diagnostik sowie zur Vor- und Nachsorge des Prostatakarzinoms verwendet werden kann [Polascik 1999]³⁰. Das PSA, formell humanes Kallikrein, gehört zu den Serinproteasen und dient der Samenverflüssigung. Das PSA wird als inaktive Form in die Samenflüssigkeit sezerniert und dort von Kallikrein 2 aktiviert. Hier wird das aktive PSA wiederum durch Proteolyse inaktiviert. Gelangt aktiviertes PSA in die Blutbahn, wird es dort hauptsächlich von Alpha 1-Antichymotrypsin durch Komplexbildung deaktiviert. Inaktives PSA im Blut zirkuliert dort als freies PSA (fPSA). Im Blut ist das PSA nur in 10^{-3} -facher Konzentration im Vergleich zur Samenflüssigkeit vorhanden. Der Standardnormwert für das PSA im Blut liegt $< 4\text{ng/ml}$. Da die Größe der Prostata im Laufe des Lebens zunimmt, gibt es altersadaptierte Referenzwerte

für den PSA-Wert. (s. Tab. 2.1)

Tab. 2.1 Empfohlener, altersspezifischer Referenzbereich des PSA-Werts für Kaukasier [Polascik 1999]³⁰

Altersgruppe	PSA in ng/ml
40 - 49	0,0-2,5
50 - 59	0,0 - 3,5
60 - 69	0,0 - 4,5
70 - 79	0,0 - 6,5

Niedrige PSA-Werte schließen ein Karzinom allerdings nicht aus. Das Risiko für ein PCa bei PSA-Werten < 4ng/ml ist in Tab. 2.2 dargestellt.

Tab. 2.2 Risiko für ein Prostatakarzinom bei PSA-Werten < 4ng/ml [Thompson 2004]¹⁶

PSA (ng/ml)	Risiko für ein Prostatakarzinom (in %)
< 0,5	7
0,6 – 1,0	10
1,1 – 2,0	17
2,1 – 3,0	24
3,1 – 4,0	27

Das gebunden PSA hat mit mehr als 2/3 den größten PSA-Anteil im Blut, etwa 1/3 macht das freie PSA (fPSA) aus. Zusammen ergeben sie das totale PSA (tPSA). Komplexgebundenes PSA wird über die Leber abgebaut und hat eine Halbwertszeit von 2,2 Tagen [Stamey 1987]³¹, freies PSA kann auch glomerulär filtriert werden und hat daher eine kürzere Halbwertszeit [Stephan 2000]³².

Erhöhte PSA-Werte können vorkommen bei

- einem Prostatakarzinom
- benigner Prostatahyperplasie
- einer Prostatitis
- mechanischer Reizung der Prostata
(z.B. digital-rektale Untersuchung, Transrektaler Ultraschall, Koloskopie,

Prostatabiopsie, Urethrozystoskopie, akuter Harnverhalt, Obstipation, Fahrradfahren, Reiten, Geschlechtsverkehr, Prostatamassage)

Erniedrigte PSA-Werte können vorkommen bei

- Einnahme bestimmter Medikamente
(z.B. 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, Statine)
- Verringerung oder Destruktion des Prostatagewebes
(z.B. Prostatektomie, TUR-P, Androgentherapie, Radiatio)

Bei Zuwachs von 1g nicht neoplastischen Prostatagewebes kann sich der PSA-Wert um bis zu 0,3ng/ml erhöhen. Im Vergleich dazu kann neoplastisches Prostatagewebe dagegen den PSA-Wert pro 1g um mehr als das 10-fache erhöhen. Kommt es zur Destruktion der Basalzellen durch ein PCa, wird weniger PSA sezerniert, was zu einem Abfall des aktiven und inaktiven PSA in der Samenflüssigkeit, sowie eines Abfalls des freien PSA (fPSA) im Blut führt. Da das Tumorgewebe jedoch vermehrt PSA bildet, ist das Gesamt-PSA in der Regel erhöht, so dass es zu einer Erniedrigung des PSA-Quotienten kommt. Hierbei wird das freie PSA (fPSA) zum Gesamt-PSA (tPSA) ins Verhältnis gesetzt (fPSA/tPSA). Je niedriger der Quotient, desto wahrscheinlicher ist ein PCa. Die Aussagekraft des PSA-Quotienten lässt jedoch bei einem Gesamt-PSA (tPSA) > 10ng/ml nach [Stamey 1987]³¹, [Benson 1992]³³. Der PSA-Wert ist daher für die Vorsorge und Diagnostik allein nicht immer verlässlich. In der Nachsorge hat der PSA-Wert den großen Vorteil, dass er sehr gut zur Verlaufskontrolle geeignet ist, so dass Metastasen oder eine erfolglose Therapie schneller detektiert werden können.

2.1.4 Biopsietumorstadium

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die ≥ 10 Biopsiestanzen hatten sowie laut Biopsie ein klinisches Tumorstadium von cT1c oder cT2a. Das Tumorstadium wurde nach TNM-Klassifikation der UICC (2002) eingeteilt. (s. Tab. 2.3)

Tab. 2.3 TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC (2002)

TNM-Stadium	Definition
T	Tumorausbreitung
Tx	Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden.
T1	Nicht tastbarer Tumor
T1a	Prostatakarzinom in weniger als 5% der Resektionsspäne nach TUR-P
T1b	Prostatakarzinom in mehr als 5% der Resektionsspäne nach TUR-P
T1c	Prostatakarzinom in Stanzbiopsie bei nicht tastbarem Tumor
T2	Tastbarer Tumor
T2a	Befall von weniger als 50% eines Seitenlappens
T2b	Befall von mehr als 50% eines Seitenlappens
T2c	Befall beider Seitenlappen
T3	extraprostatiches Tumorwachstum
T3a	Kapselüberschreitendes Tumorwachstum
T3b	Samenblaseninfiltration
T4	Infiltration der Nachbarorgane (Harnblase, Rektum, Schließmuskel, Beckenwand)
N	Regionale Lymphknotenbeteiligung
N0	Kein Lymphknotenbefall
N1	Regionaler Lymphknotenbefall
M	Vorliegen von Metastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Nachweis von extraregionalen Lymphknotenmetastasen
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Weitere Fernmetastasen

T = Tumorstadium, N = Lymphknotenstatus, M = Metastasen

2.1.5 Präoperativer Gleason-Score

Es wurden nur Patienten mit einem Gleason-Score ≤ 6 eingeschlossen.

Der Gleason-Score ist die Summe aus zwei Gleason Graden. Die Gleason Graduierung erfolgt nach der histologischen Morphologie des Prostatagewebes in der Übersichtsvergrößerung (s. Abb. 2.1) und wurde erstmals 1966 vom US-amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason beschrieben. D. F. Gleason unterteilte die Drüsenmorphologie in 5 Grade. Die Grade sind nach der Überarbeitung 2005 (ISUP) wie in Tab. 2.4 eingeteilt [Epstein 2016]³⁴.

Tab. 2.4 Aktuelle Gleason-Graduierung, nach Modifikation durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) Konsensus Konferenz 2004 [Epstein 2016]³⁴

Gleason Grad	Definition
1	Umschriebener, kleiner Knoten mit dicht gepackten, aber separaten, uniformen, rund bis ovalen, mittelgroßen Azini.
2	Ähnlich Grad 1, umschrieben, jedoch nicht auszuschließende minimale Infiltration des Tumors am Rand des kleinen Knoten. Die Drüsen sind weniger dicht gepackt und weniger uniform als bei Grad 1.
3	Diskrete Drüseneinheiten, typischerweise sind die Drüsen kleiner als bei Gleason Grad 1 oder 2. Tumordinfiltration in das Stroma und in die nicht neoplastischen Azini. Deutliche Variation in Größe und Form. Umschriebene, kleine, kribriiforme Tumorknoten.
4	Fusionierte mikroazinäre Drüsen. Wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeten Drüsenlichtungen. Große kribriiforme Drüsen, unscharf begrenzte kribriiforme Drüsen.
5	Keine klare Differenzierung der Drüsenformation. Nur noch solide Epithelstränge, Komplexe oder Einzelzellen. Komedokarzinome mit zentraler Drüsennekrose, umgeben von papillären, kribriiformen oder soliden Tumormassen.

Je nachdem ob der klinische oder der pathologische Gleason-Score erhoben wird, wird ein anderer zweiter Grad addiert. In beiden Fällen wird der häufigste Grad mit einberechnet. Bei der Bestimmung des klinischen Gleason-Score durch Biopsie wird zum häufigsten Gleason-Grad der am schlechtesten differenzierte Grad addiert. Wird der histologische Gleason-Score aus dem Prostatektomie-Präparat bestimmt, wird zu dem häufigsten Gleason-Grad der zweithäufigste addiert. Sollte nur ein Grad vorliegen, wird dieser verdoppelt.

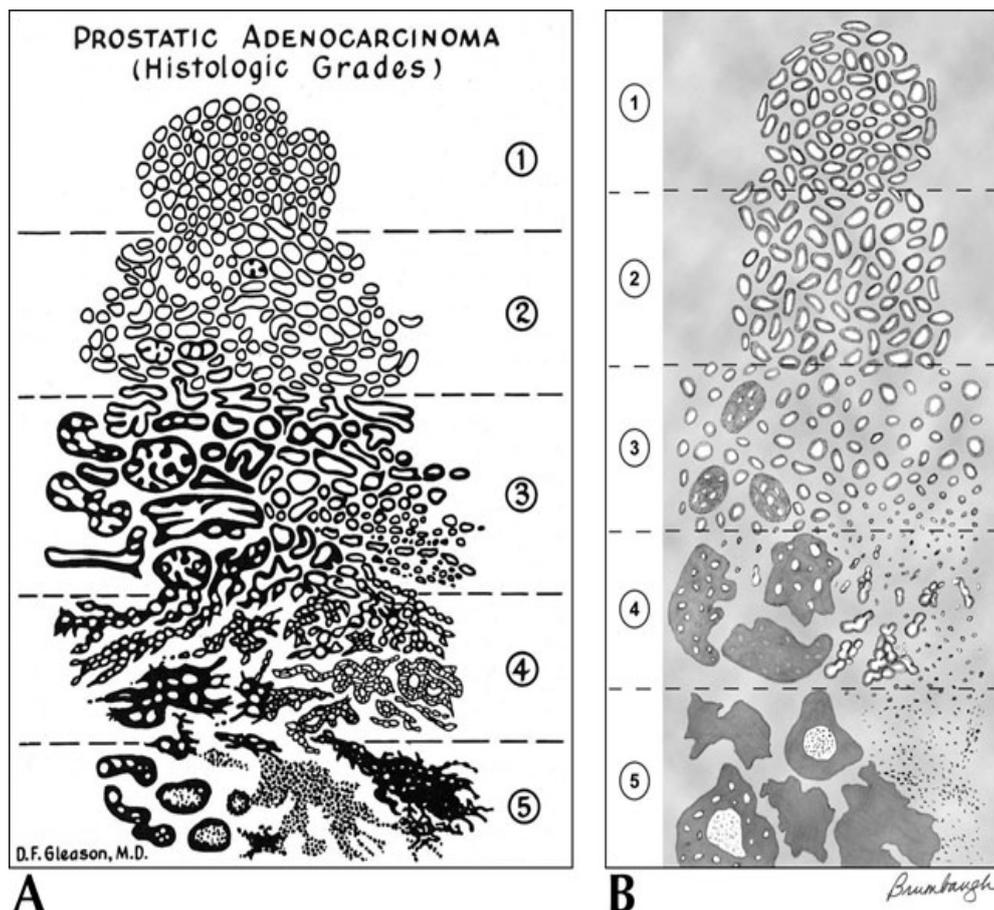


Abb. 2.1: konventionelles Gleason Grading bis 2005 (A) und modifiziertes Gleason Grading ab 2005 (B) [Epstein JI 2005]³⁵

Die Daten für diese Studie wurden retrospektiv analysiert und entsprechen weitgehend den Einschlusskriterien für AS Patienten nach D'Amico, welche, mit Ausnahme des prozentualen Karzinomanteils der Stanzbiopsien, den deutschen S3-Leitlinien entsprechen. Letztere wiederum stimmen weitgehend mit den Leitlinien der European Association of Urology überein (s. Tab. 2.5).

2.2 Active Surveillance

Active Surveillance ist die Option Patienten mit einem Niedrigrisiko-Karzinom aktiv zu überwachen. Dabei wird zunächst keine kurative Therapie eingeleitet. Stattdessen werden in regelmäßigen Abständen der PSA-Wert bestimmt, sowie digital-rektale Untersuchungen und Stanzbiopsien der Prostata durchgeführt. Erst bei Progress werden kurative Maßnahmen ergriffen. Erstmals Erwähnung in der Literatur fand AS 1990 in einer Publikation von Smith et al.. Dort wurde beobachtet, dass eine direkt eingeleitete Therapie für Patienten mit einem Niedrigrisiko-PCa gegenüber einer AS kaum Vorteile für das krebspezifische Überleben bringt [Smith 1990]³.

Aktuell gibt es keine weltweit anerkannten Einschlusskriterien für AS, allerdings ähneln sich diese in den meisten Studien und Leitlinien. s. Tab. 2.5.

Tab. 2.5 Vergleich der Einschluss- und Progresskriterien nach deutscher S3²- und European Association of Urology-²⁴ Leitlinie für Active Surveillance

Leitlinien	S3-Leitlinie Level of Evidence 4 (Update 2014)	European Association of Urology (Update 2013)
Prostata-spezifisches Antigen	≤ 10ng/ml	< 10ng/ml
Gleason-Score	≤ 6	≤ 6
Klinisches Tumorstadium	cT1c - cT2a	cT1 - cT2
Max. Anzahl an karzinompositiven Stanzbiopsien	≤ 2 Biopsien (10-12 Biopsien)	≤ 3 Biopsien
Max. prozentualer Anteil der einzelnen Biopsiestanzen	≤ 50% der einzelnen Biopsiestanzen sind karzinombetroffen	≤ 50% der einzelnen Biopsiestanzen sind karzinombetroffen
Progressdefinition	PSA-Verdopplungszeit < 3 Jahre Gleason-Score > 6	PSA-Verdopplungszeit < 2 - 4 Jahre Gleason-Score > 6

> 2 (von 10-12) karzinom involvierte Biopsien oder > 50% Karzinominfiltration einzelner Biopsiestanzen	> 3 (von 10-12) karzinom involvierte Biopsien oder > 50% Karzinominfiltration einzelner Biopsiestanzen
PSA > 10 ng/ml	PSA > 10ng/ml

Die Kontrollen finden zunächst engmaschig statt und werden, sofern es zu keinem klinischen oder biochemischen Progress gekommen ist, im Verlauf in größeren Abständen durchgeführt. Sollte jedoch ein Progress festgestellt werden, wird die Aktive Überwachung eingestellt und stattdessen eine kurative Therapie empfohlen.

In Tab. 2.6 sind die zeitlichen Abstände für die Kontrollen dargestellt.

Tab. 2.6 Kontrollabstände nach S3-Leitlinie² in der progressfreien Zeit nach Radikaler Prostatektomie

Jahr seit Diagnose	Digital-rektale Untersuchung	Prostata-spezifisches Antigen	Biopsie
1.	alle 3 Monate	alle 3 Monate	nach 6 Monaten
2.	alle 3 Monate	alle 3 Monate	alle 12-18 Monate
3.	alle 6 Monate, falls progressfrei	alle 6 Monate, falls progressfrei	alle 12-18 Monate
≥ 4	alle 6 Monate, falls progressfrei	alle 6 Monate, falls progressfrei	Alle 3 Jahre, falls progressfrei

2.3 Einschlusskriterien, präoperativ

1. Patienten aus der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“
2. Radikale Prostatektomie < 3 Monate nach Erstdiagnose
3. Radikale Prostatektomie zwischen 1999 und 2012
4. Gleason-Score ≤ 6
5. klinisches Tumorstadium cT1c oder cT2a

6. PSA \leq 10ng/ml
7. \leq 2 positive Biopsiestanzen
8. \geq 10 Biopsiestanzen
9. Alter bei Erstdiagnose bekannt
10. familiärer Status bezüglich Prostatakarzinomerkrankungen in der Familie bekannt

Die Punkte 4 – 8 umfassen die hier verwendeten Einschlusskriterien für ein Niedrigrisiko-Karzinom. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen mindestens eins dieser Kriterien nicht zutraf, sowie alle Patienten, bei denen die oben genannten präoperativen Daten sowie die postoperativen histologisch gesicherten Daten nicht verfügbar waren. Patienten, die präoperative Therapien in Form von neoadjuvanter Chemotherapie, Radiatio oder Hormontherapie in Anspruch genommen haben, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Es wurden die Follow Up Daten bis 2014 miteingeschlossen.

Um auszuschließen, dass die Modifizierung des Gleason Gratings von 2005 ein Bias darstellt, wurden die Daten von 1999 bis 2004 sowie ab 2005 zunächst gesondert analysiert. Dadurch konnte ein verzerrender Effekt dieser Modifizierung ausgeschlossen werden.

2.4 Definition Upgrading

Die postoperativen Ergebnisse für den Gleason-Score haben wir unterteilt in

- kein Upgrading, definiert als Gleason-Score \leq 6
- Upgrading, definiert als Gleason-Score \geq 7

Die Upgradingdefinition Gleason-Score \geq 7 ist die am häufigsten verwendete Definition in vergleichbaren Studien. Einige wenige Studien haben den Cut off für das Upgrading bei Gleason-Score \geq 7b gewählt.

2.5 Definition Upstaging

- kein Upstaging, definiert als Tumorstadium \leq pT2a
- Upstaging, definiert als Tumorstadium \geq pT2b

Um auch mit Studien vergleichen zu können, die höhere Upstaging cut offs hatten, wurden für die Ergebnisse der vorliegenden Studie in der Auswertung zusätzlich noch ein Cut off von \geq pT2c und \geq pT3a für das Upstaging definiert.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung für diese Arbeit wurde vom Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm, unter Verwendung der Software SAS 8.2 (SAS Institute Inc., NC, USA), durchgeführt. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurde die Verteilung der klinischen und histopathologischen Parameter des Gesamtkollektivs von 1001 Patienten, einschließlich Median, Mittelwert, Range und prozentualem Anteil, dargestellt. In einer einfachen logistischen Regression wurden für die einzelnen Diagnoseparameter rohe Odds Ratios mit einem 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert berechnet. In einer multiplen, logistischen Regression wurde per Backward Elimination (Selektionslevel 5%) der gemeinsame Einfluss der Diagnoseparameter auf das Upstaging und Upgrading untersucht und ebenfalls Odds Ratios mit einem 95%-Konfidenzintervall und dem p-Wert, berechnet.

3. Ergebnisse

Das Gesamtkollektiv dieser Studie umfasst 1001 Patienten. Alle Patienten entsprechen den Einschlusskriterien für AS. Es wurde getestet ob es in diesem Kollektiv Einflussgrößen auf Upstaging und Upgrading gibt. Im Folgenden sind zunächst die präoperativen Ergebnisse von 1001 Patienten dargestellt (s. Tab. 3.1). Das Alter der Patienten in unserem Kollektiv lag zwischen 37,7 und 77,2 Jahren bei einem Median von 64,5 Jahren. Der PSA-Wert lag zwischen 0,3 und 10ng/ml, bei einem Median von 5,8 ng/ml. Der familiäre Status konnte in drei Gruppen eingeteilt werden; hier nahm die Gruppe der sporadisch erkrankten Patienten den Hauptteil ein mit 74,7% (n=748). Darauf folgte mit weitem Abstand die Gruppe der familiär erkrankten Patienten mit 21,7% (n=217). Die kleinste Gruppe war die der hereditär erkrankten Patienten mit 3,6% (n=36). Bei dem klinisch gesicherten Tumorstadium wurden 58,1% (n=582) des Kollektivs dem Tumorstadium cT1c und 41,9% (n=419) dem Tumorstadium cT2a zugeordnet. Bei der Mehrzahl der Patienten von 72,4% (n=725) war nur eine von mindestens 10 Biopsiestanzen karzinompositiv, bei den restlichen 27,6% (n=276) waren zwei Biopsiestanzen positiv. Einen Gleason-Score von 2 hatten 1,4% (n=14) der Patienten. Etwas häufiger war der Gleason-Score 3 vertreten mit 2,5% (n=25). Einen Gleason-Score von 4 hatten 9,3% (n=93), einen von 5 hatten 12,3% (n=123) der Patienten. Mit 74,5% (n=746) hatte der Großteil der Patienten einen Gleason-Score von 6 (Tab. 3.1).

Tab. 3.1 Klinische Eigenschaften bei Diagnose des Prostatakarzinoms

Parameter	Median	(Range)
Alter bei Diagnose (in Jahren)	64,5	(37,7 – 77,2)
PSA (ng/ml)	5,8	(0,3 – 10,0)
Status	%	(n)
sporadisch	74,7	(748)
familiär	21,7	(217)
hereditär	3,6	(36)
Klinisches Stadium	%	(n)
cT1c	58,1	(582)
cT2a	41,9	(419)
Stanzbiopsien		
Anzahl positiver Biopsiestanzen	%	(n)
1	72,4	(725)
2	27,6	(276)
Stanzbiopischer Gleason Score	%	(n)
2	1,4	(14)
3	2,5	(25)
4	9,3	(93)
5	12,3	(123)
6	74,5	(746)

PSA = Prostata spezifisches Antigen

Postoperativ (s. Tab. 3.2) hatten nur noch ein knappes Drittel der Patienten ein Tumorstadium \leq pT2a. Bei 28,2% (n=282) wurde das histologische Tumorstadium pT2a nachgewiesen. Bei 0,6% (n=6) war in der histologischen Untersuchung kein Tumor mehr nachweisbar.

Die Mehrzahl der Patienten hatte im histologischen Staging ein Tumorstadium \geq pT2b. 6,5% (n=65) hatten das Stadium pT2b. Mehr als die Hälfte des

Gesamtkollektivs hatte mit 54% (n=541) das Tumorstadium pT2c. 9% (n=90) der Patienten hatten mit dem Stadium pT3a ein kapselüberschreitendes PCa. Das Stadium pT3b mit Samenblaseninvasion betraf nur 1% (n=10) der Patienten. Ein Karzinomwachstum in angrenzende Organe, Stadium pT4, traf auf 0,7% (n=7) der Patienten zu (Tab. 3.2).

Bei 80,6% des Gesamtkollektivs (n=807) wurden bei der Radikalen Prostatektomie die regionalen Lymphknoten entfernt. Von diesen 807 Patienten hatten 98,8% (n=798) keine Metastasen in den regionalen Lymphknoten, 1,1% (n=9) hatten einen positiven Lymphknotenbefund. Bei den restlichen 19,4% des Gesamtkollektivs (n=194) wurden keine Lymphknoten entnommen (Tab. 3.2).

Die Resektionsränder waren in den meisten Fällen tumorfrei. 65% (n=651) der Patienten waren R0-reseziert. Bei 9% (n=90) der Patienten verblieb ein Tumorrest und damit eine R1-Situation. Bei 26% der Patienten (n=260) war der Resektionsstatus nicht bekannt (Tab. 3.2).

Die Mehrzahl der Patienten hatte mit 72,6% (n=727) auch postoperativ einen Gleason-Score ≤ 6 . Ein Upgrading war bei 27,4% (n = 274) der Patienten nachzuweisen, wobei die meisten Patienten noch einen Gleason-Score < 8 hatten. 4,5% (n=45) wiesen eine Gleason-Score 7 (ohne nähere Angaben) auf, 16,3% (n=163) einen Gleason-Score 7a (3+4) und 3,5% (n=35) Gleason-Score 7b (4+3). Gleason-Score 8 (ohne nähere Angaben) konnte bei 0,7% (n=7), Gleason-Score 8 (3+5) bei 0,6% (n=6), Gleason-Score 8 (4+4) bei 0,6% (n=6), Gleason-Score 8 (5+3) bei 0,1% (n=1) festgestellt werden. Einen Gleason-Score 9 (ohne nähere Angaben) hatten 0,1% (n=1), Gleason-Score 9 (4+5) hatten 0,7% (n=7) und Gleason-Score 9 (5+4) 0,3% (n=3). Keiner der Patienten hatte einen Gleason-Score 10 (Tab. 3.3).

Tab. 3.2 Postoperatives histologisches Outcome im Präparat der Radikalen Prostatektomie – TNM Stadien

Pathologisches Tumorstadium	%	(n)
Patientengesamtanzahl \leq pT2a	28,8	(288)
pT0	0,6	(6)
pT2a	28,2	(282)
Patientengesamtanzahl mit Upstaging \geq pT2b	71,2	(713)
pT2b	6,5	(65)
pT2c	54,0	(541)
pT3a (kapselüberschreitend)	9,0	(90)
pT3b (Samenblaseninvasion)	1,0	(10)
pT4	0,7	(7)
N (Metastasen in regionalen Lymphknoten)	%	(n)
pN0	79,7	(798)
pN1	0,9	(9)
Nx	0,4	(194)
R (positiver Resektionsrand)	%	(n)
R0	65,0	(651)
R1	9,0	(90)
Rx	26,0	(260)

Tab. 3.3 Postoperatives histologisches Outcome im Präparat der Radikalen Prostatektomie – Gleason Score

Gleason Score	%	(n)
Gleason Score ≤ 6	72,6	(727)
Histologisches Upgrading Gleason-Score ≥ 7		
Patientengesamtanzahl	27,4	(274)
7 (ohne nähere Angaben)	4,5	(45)
7 (3+4)	16,3	(163)
7 (4+3)	3,5	(35)
8 (ohne nähere Angaben)	0,7	(7)
8 (3+5)	0,6	(6)
8 (4+4)	0,6	(6)
8 (5+3)	0,1	(1)
9 (ohne nähere Angaben)	0,1	(1)
9 (4+5)	0,7	(7)
9 (5+4)	0,3	(3)

In einer einfachen logistischen Regression stellte sich der PSA-Wert bei Diagnose als einziger prädiktiver Faktor für das Upstaging dar (Odds Ratio 1,10; 95%-Konfidenzintervall [1,03 – 1,18], p=0,006) (Tab. 3.5).

Tab. 3.4 Rohe Odds Ratios der Diagnoseparameter zur Beurteilung des Einflusses auf das Upstaging nach Radikaler Prostatektomie von für Active Surveillance geeigneten Patienten

Upstaging	Odds Ratio	95%-Konfidenz- Intervall	p-Wert
Alter bei Diagnose (Jahre)	0,99	0,97 – 1,01	0,278
PSA bei Diagnose (ng/ml)	1,10	1,03 – 1,18	0,006
Präoperativer Gleason Score (stetig)	1,04	0,89 – 1,21	0,663
Biopsie T Stadium T2a vs T1c	0,83	0,63 – 1,09	0,181
Status familiär vs sporadisch	1,10	0,79 – 1,55	
hereditär vs sporadisch	2,11	0,87 – 5,14	0,235

PSA = Prostata spezifisches Antigen, T Stadium = Tumor Stadium nach TNM-Klassifikation

Mit einem p-Wert von 0,006 ist für das Upstaging nur der PSA bei Diagnose ein prädiktiver Faktor. Die Odds Ratio für den PSA-Wert bei Diagnose lag bei 1.10, das 95%-Konfidenzintervall ist [1,03 – 1,18] (Tab. 3.5).

Je höher der PSA-Wert bei Diagnose, desto größer die Wahrscheinlichkeit für das Upstaging.

Alle anderen Diagnoseparameter (Alter bei Diagnose, präoperativer Gleason-Score, Biopsietumorstadium und familiärer Status) zeigten keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für ein Upstaging (Tab. 3.4).

Tab. 3.5 Finales Modell nach multivariater logistischer Regression mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) des Einflusses der Diagnoseparameter auf das Upstaging bei Patienten nach Radikaler Prostatektomie von für Active Surveillance geeigneten Patienten.

Upstaging	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
PSA bei Diagnose (ng/ml)	1,10	1,03 – 1,18	0,006

PSA = Prostata spezifisches Antigen

In einer einfachen logistischen Regression stellten sich der PSA-Wert bei Diagnose und der präoperative Gleason-Score als einzige prädiktive Faktoren für das Upgrading dar (PSA: Odds Ratio 1,09; 95%-Konfidenzintervall [1,01 – 1,16]; p=0,022 / Gleason-Score: Odds Ratio 1,35; 95%-Konfidenzintervall [1,12

– 1,63]; p=0,002) (Tab. 3.6).

Tab. 3.6 Rohe Odds Ratios der Diagnoseparameter zur Beurteilung des Einflusses auf das Upgrading nach Radikaler Prostatektomie von für Active Surveillance geeigneten Patienten

Upgrading	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Alter bei Diagnose (Jahre)	1,01	0,99 – 1,03	0,392
PSA bei Diagnose (ng/ml)	1,09	1,01 – 1,16	0,022
Präoperativer Gleason Score (stetig)	1,35	1,12 – 1,63	0,002
Biopsie T Stadium			
T2a vs T1c	0,91	0,68 – 1,20	0,500
Status			
familiär vs sporadisch	1,17	0,84 – 1,63	
hereditär vs sporadisch	1,58	0,79 – 3,18	0,323

PSA = Prostataspezifisches Antigen, T Stadium = Tumor Stadium nach TNM-Klassifikation

Für das Upgrading sind sowohl der PSA-Wert bei Diagnose (Odds Ratio 1,09, 95%-Konfidenzintervall [1,01 – 1,16]; p-Wert von 0,017) als auch der präoperative Gleason-Score (Odds Ratio 1,35; 95%-Konfidenzintervall [1,12 – 1,63]; p-Wert von 0,002) prädiktive Faktoren (Tab. 3.7). Je höher der PSA-Wert bei Diagnose bzw. der präoperative Gleason-Score war, desto häufiger lag ein Upgrading vor. Alle anderen Faktoren (Alter bei Diagnose, Biopsietumorstadium und familiärer Status) zeigten keinen Einfluss auf das Upgrading (Tab. 3.6)

Tab. 3.7 Finales Modell nach multivariater logistischer Regression mit Backward Elimination (Selektionslevel 5%) des Einflusses der Diagnoseparameter auf das Upgrading bei Patienten nach Radikale Prostatektomie von für Active Surveillance geeigneten Patienten.

Upgrading	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
PSA bei Diagnose (ng/ml)	1,09	1,02 – 1,17	0,017
Präoperativer Gleason Score (stetig)	1,36	1,12 – 1,64	0,002

PSA = Prostataspezifisches Antigen

4. Diskussion

In dieser Studie wurden die Häufigkeit sowie mögliche prädiktive Faktoren auf das Upstaging und Upgrading von primär radikal prostatektomierten Patienten aus der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ untersucht. Besonderes Augenmerk wurde bei den möglichen prädiktiven Faktoren auf die Familienanamnese und das Alter bei Diagnose gelegt. Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die präoperativ für Active Surveillance geeignet gewesen wären, was folgende Kriterien einschloss: Gleason-Score ≤ 6 , Tumorstadium cT1c oder cT2a, PSA bei Diagnose $\leq 10\text{ng/ml}$, ≤ 2 tumorinfiltrierte Stanzbiopsien von insgesamt ≥ 10 Stanzbiopsien. Das Alter bei Diagnose und die Familienanamnese mussten ebenfalls bekannt sein. Die Einschlusskriterien variieren von Studie zu Studie, die oben angeführten Kriterien werden jedoch so oder so ähnlich am häufigsten verwendet. Aktuell sind noch keine optimalen Einschlusskriterien für AS bekannt, da es unter den momentan verwendeten Einschlusskriterien noch zu hohen Upstaging- und Upgrading-Raten kommt. Die Upstaging-Rate mit einem Tumorstadium $\geq \text{pT2b}$ lag in dieser Studie bei 71,2%, die Upgrading-Rate mit einem Gleason-Score ≥ 7 bei 27,4%. Die Upgrading-Rate war damit ähnlich wie in vergleichbaren Arbeiten. Abhängig davon, wie streng die Einschlusskriterien gewählt waren und welche weiteren Einflussfaktoren, wie z.B. der ethnischen Diversität, hinzukamen, variierten die Ergebnisse des Upgradings zwischen 9,4% [Ha 2013]⁵ und 64% [Iremashvili 2012]²⁰. Im Folgenden werden die für diese Studie herangezogenen Vergleichsarbeiten dargestellt. Smaldone et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit von Upgrading, Upstaging und biochemischem Progress bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Die Daten wurden aus der longitudinal, beobachtenden CaPSURE-Datenbank bezogen. Die 1995 gegründete CaPSURE Datenbank enthielt im Mai 2007 die Daten von 13740 Patienten. Ausgewertet wurden die Daten von 3686 primär radikal prostatektomierten Patienten, bei denen zwischen 1997 und 2007 ein PCa diagnostiziert wurde. Es wurden die Einschlusskriterien der Studienprotokolle der John Hopkins University (JHU) und der University of California San Francisco (UCSF)

herangezogen, um retrospektiv die für AS geeigneten Patienten herauszufiltern. Es wurde untersucht, ob die Patienten, die sowohl den JHU als auch den UCSF Kriterien entsprechen, ein besseres Outcome hatten als Patienten, die nur den UCSF-Kriterien entsprachen. Die Einschlusskriterien der JHU umfassen Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1c, ≤ 3 karzinompositive Biopsien, $\leq 50\%$ Karzinominfiltration pro Biopsiestanze und PSA-Dichte $\leq 0,15$ ng/ml². Diesen Kriterien entsprachen 125 Patienten. Die Einschlusskriterien der UCSF umfassen Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1c – cT2, $\leq 1/3$ karzinompositive Biopsien, $\leq 50\%$ Karzinominfiltration pro Biopsiestanze, PSA-Wert ≤ 10 ng/ml. Diesen Kriterien entsprachen 1375 Patienten. Upgrading wurde definiert als mindestens ein Gleason-Grad ≥ 4 , Upstaging wurde definiert als extraprostatitisches Tumorwachstum jeglicher Art (\geq pT3). 1761 Patienten (62%) des Gesamtkollektivs hatten das Tumorstadium cT1c, 521 Patienten (18%) cT2a, 549 Patienten (19%) hatten präoperativ ein Tumorstadium \geq cT2b. 1969 Patienten (70%) hatten einen Gleason-Score ≤ 6 . Das Durchschnittsalter lag bei 60,7 Jahren (Median 61), die mediane PSA-Dichte lag bei 0,15 ng/ml². Bei den Patienten, die beiden Kriterien entsprachen, kam es in 18% der Fälle zu Upgrading und in 4% der Fälle zu Upstaging. Bei den Patienten die nur den UCSF-Kriterien entsprachen kam es in 24% der Fälle zu Upgrading und in 4% der Fälle zu Upstaging [Smaldone 2010]³⁶.

Conti et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit des Upgrading und Upstaging bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Die Daten wurden aus der urological oncology Datenbank der University of California, San Francisco bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 1862 primär radikal prostatektomierten Patienten bei denen zwischen 1996 und 2007 ein PCa diagnostiziert wurde. Es wurden die Einschlusskriterien von fünf prospektiven AS Studien herangezogen, um retrospektiv die für AS geeigneten Patienten herauszufiltern. Je nach Studienprotokoll entsprachen 42 bis 950 Patienten den Einschlusskriterien. Die Einschlusskriterien und die Anzahl der den Kriterien entsprechenden Patienten sowie die Upstaging- und Upgrading-Raten sind in Tab. 4.1 zusammengefasst. Unter den John Hopkins-Kriterien, die unter den genannten fünf die strengsten sind, kam es am wenigsten zu Upstaging und Upgrading, jedoch stellte diese

Gruppe mit nur 42 Patienten die kleinste Gruppe dar. Unter den UCSF-Kriterien kam es am häufigsten zu Upgrading. Führend im Upstaging waren die Patienten mit Kriterien des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, welches die am wenigsten strengen Kriterien hatte.

Tab. 4.1 Einschlusskriterien von fünf prospektiven Active Surveillance Studienprotokollen und die Anzahl der Patienten, die den jeweiligen Kriterien entsprechen

Institution	University of Toronto	Royal Marsden	John Hopkins Medical Institution	University of California, San Francisco	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Gleason-Score	≤ 7	≤ 7	≤ 6	≤ 6	≤ 7
Klin. Tumorstadium	cT1 - cT2	cT1 - cT2	cT1	cT1 - cT2	cT1 - cT2
PSA in ng/ml / PSA-Dichte (PSAD) in ng/ml/ml	PSA ≤ 15	PSA ≤ 20	PSAD ≤ 0,15	≤ 10	nicht gefordert
Anzahl karzinom-positiver Biopsiestanzen	≤ 3	nicht gefordert	≤ 2	≤ 1/3	nicht gefordert
karzinominfiltrierter Anteil pro Biopsiestanze (%)	≤ 50	nicht gefordert	≤ 50	≤ 50	nicht gefordert
Anzahl der den Kriterien entsprechenden Patienten aus der urological oncology Datenbank der UCSF	331	904	42	236	950
Patienten mit Upgrading ≥ Gleason-Score 7, n (%)	101 (31)	252 (29)	9 (23)	81 (35)	266 (29)
Patienten mit Upstaging ≥ pT3, n (%)	47 (14)	167 (18)	3 (7)	27 (11)	182 (19)

PSA= Prostataspezifisches Antigen, UCSF = University of California, San Francisco

Upgrading definierten Conti et al. als mindestens Gleason-Score ≥ 7 , Upstaging wurde definiert als extraprostatische Tumorausbreitung jeglicher Art ($\geq pT3$). 459 Patienten (43%) des Gesamtkollektivs hatten präoperativ das Tumorstadium cT1c, 349 Patienten (33%) cT2a, 254 Patienten (24%) hatten ein Tumorstadium $\geq cT2b$. 607 Patienten (56%) hatten einen Gleason-Score ≤ 6 . Das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren, der mediane PSA bei 6 ng/ml [Conti 2009]²².

El Hajj et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit von Upgrading und Upstaging bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ nach den PRIAS-Kriterien für AS geeignet gewesen wären. Die Daten wurden aus der internen Datenbank der Klinik bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 626 primär radikal prostatektomierten Patienten bei denen zwischen 1991 und

2010 ein PCa diagnostiziert wurde. Die Einschlusskriterien der Prostate Cancer Research International: AS (PRIAS)-Studie umfassen Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1c - cT2, ≤ 2 karzinompositive Biopsien, PSA ≤ 10 ng/ml, PSA-Dichte $\leq 0,2$ ng/ml². Upgrading wurde definiert als Gleason Score ≥ 7 , Upstaging wurde definiert als \geq pT3. 513 Patienten (82%) des Gesamtkollektivs hatten präoperativ das Tumorstadium cT1c, 113 Patienten (18%) cT2a. Alle Patienten (100%) hatten einen Gleason-Score ≤ 6 . Das mediane Alter lag bei 63 Jahren, der mediane PSA-Wert bei 5,67 ng/ml. Upstaging lag bei 129 Patienten (20,6%) vor, Upgrading bei 281 Patienten (44,9%). Eine PSA-Dichte $> 0,15$ ng/ml/ml und eine Biopsiestanzanzahl ≤ 12 waren prädiktive Faktoren für eine Reklassifizierung [El Hajj 2013]³⁷.

Müller et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit von Upgrading und Upstaging bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Die Daten wurden aus der internen Datenbank der urologischen Klinik Basel-Liestal der Universitätsklinik Basel, Schweiz bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von allen Patienten die zwischen 2001 und 2011 primär radikal prostatektomiert wurden und entweder den PRIAS- oder den Epstein-Einschlusskriterien für AS entsprachen. Die Epstein-Einschlusskriterien umfassen Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1, ≤ 2 karzinompositive Biopsien, $\leq 50\%$ Karzinominfiltration pro Biopsiestanze, PSA-Dichte $\leq 0,15$ ng/ml². Diesen Kriterien entsprachen 72 Patienten. Den PRIAS-Einschlusskriterien (Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1c – cT2, ≤ 2 karzinompositive Biopsien, PSA ≤ 10 ng/ml, PSA-Dichte $\leq 0,2$ ng/ml²) entsprachen 115 Patienten. Postoperativ wurden die Patienten unterteilt in vorteilhaftes und nicht vorteilhaftes Outcome; letzteres wurde definiert als Gleason Score ≥ 7 oder Tumorstadium \geq pT3. In der Epstein- bzw. PRIAS-Gruppe hatten 72 (100%) bzw. 97 Patienten (84,3%) präoperativ das Tumorstadium cT1c, in der PRIAS-Gruppe hatten 18 Patienten (15,7%) das Tumorstadium cT2a. Alle Patienten der beiden Gruppen (100%) hatten einen Gleason-Score ≤ 6 . Als weitere Vergleichsgruppe wurden die Daten der primär prostatektomierten Patienten ausgewertet, die weder den Epstein- noch den PRIAS-Einschlusskriterien entsprachen. Das mediane Alter lag bei 62,5 Jahren (Range 47-75 Jahre) in der Epstein-Gruppe, bei 63 Jahren (Range 47-75 Jahre)

in der PRIAS-Gruppe bzw. 64 Jahren (Range 49-76 Jahre) in der nicht für AS geeigneten Gruppe. Der mediane PSA-Wert lag bei 5,1 ng/ml (Range 1-13ng/ml) in der Epstein-Gruppe, 5,3 ng/ml (Range 1-10 ng/ml) in der PRIAS-Gruppe bzw. 7,2 ng/ml (Range 1-97 ng/ml) in der nicht für AS geeigneten Gruppe. In der Epstein-Gruppe hatten 50 Patienten (69,2%) ein Upstaging \geq pT2b und 3 Patienten (4,2%) ein Upstaging \geq pT3. Ein Upgrading hatten 20 Patienten (27,8%). In der PRIAS-Gruppe hatten 81 Patienten (70,4%) ein Upstaging \geq pT2b und 4 Patienten (3,5%) ein Upstaging \geq pT3. Ein Upgrading hatten 36 Patienten (31,2%) [Müller 2013]²¹.

Tosoian et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit von Upgrading und Upstaging bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Die Daten wurden aus der seit Januar 1975 prospektiv sammelnden internen Datenbank der Klinik für Urologie des John Hopkins Krankenhauses der John Hopkins Universität in Maryland bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 7486 primär radikal prostatektomierten Patienten die präoperativ den Kriterien für das very low risk (153 Patienten) oder low risk (7333 Patienten) PCa entsprachen. Very low risk (VLR) wurde nach Epstein definiert als Gleason Score \leq 6, klinisches Tumorstadium cT1c, \leq 2 karzinompositive Biopsien, \leq 50% Karzinominfiltration pro Biopsiestanze und PSA-Dichte \leq 0,15 ng/ml². Low risk (LR) wurde definiert als Gleason Score \leq 6, klinisches Tumorstadium cT1c – cT2a, PSA \leq 10 ng/ml. Upgrading wurde definiert als Gleason Score \geq 7, das postoperative Tumorstadium wurde in organbegrenzt (\leq pT2c) und organüberschreitend (\geq pT3) eingeteilt. Das Durchschnittsalter lag bei 58,8 (VLR) bzw. 57,3 Jahren (LR), der durchschnittliche PSA lag bei 4,9 ng/ml (VLR) bzw. 5,2 ng/ml (LR). Zum Upgrading kam es in der Low risk Gruppe bei 1600 Patienten (21,8%), zum Upstaging bei 1693 Patienten (23,1%). In der Very low risk Gruppe kam es bei 20 Patienten (13,1%) zum Upgrading sowie bei 13 Patienten (8,5%) zum Upstaging. Die Patienten der Very low risk Gruppe hatte deutlich niedrigere Reklassifizierungsraten [Tosoian 2013]³⁸.

Suardi et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit von Upgrading und Upstaging bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Die Daten wurden aus der internen Datenbank

der Klinik bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 874 Patienten, die zwischen 2002 und 2008 primär radikal prostatektomiert wurden. Davon entsprachen 146 den AS Einschlusskriterien. Es wurden die Einschlusskriterien verwendet, die Carter et al. (zurückzuführen auf die Epstein Kriterien) und van den Bergh et al. verwendet haben, um für AS geeigneten Patienten herauszufiltern. Die Kriterien nach Carter et al. umfassen Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1c, ≤ 2 karzinompositive Biopsien, $\leq 50\%$ Karzinominfiltration pro Biopsiestanze, PSA-Dichte $\leq 0,15$ ng/ml². Diesen Kriterien entsprachen 61 Patienten. Die Kriterien nach van den Bergh et al. umfassen Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1c - cT2, ≤ 2 karzinompositive Biopsien, PSA ≤ 10 ng/ml, PSA-Dichte $\leq 0,2$ ng/ml². Diesen Kriterien entsprachen 85 Patienten. Das histopathologische Outcome wurde unterteilt in vorteilhaftes und nicht vorteilhaftes Outcome; letzteres wurde definiert als Gleason Score ≥ 7 oder Tumorstadium \geq pT3. Alle 61 Patienten (100%) des Carter Kollektivs hatten präoperativ das Tumorstadium cT1c. Im van den Bergh Kollektiv hatten 63 Patienten (74,1%) das Tumorstadium cT1c und 22 Patienten (25,9%) cT2a. Alle AS geeigneten Patienten hatten einen Gleason-Score ≤ 6 (100%). Das mediane Alter lag im Carter Kollektiv bei 66,1 Jahren (Range 48 - 77 Jahre), der mediane PSA-Wert bei 6,07 ng/ml (Range 1,1 – 17,9 ng/ml). Das mediane Alter lag im van den Bergh Kollektiv bei 65,3 Jahren (Range 48 – 81 Jahre), der mediane PSA bei 6,0 ng/ml (Range 1,18 – 10,0 ng/ml). In der Carter-Gruppe kam es bei 2 Patienten (3,3%) zu Upstaging, bei 16 Patienten (26,2%) zu Upgrading. In der van den Bergh kam es bei 5 Patienten (5,9%) zu Upstaging, bei 24 Patienten (28,2%) zu Upgrading [Suardi 2010]²³.

Wong et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit von Upgrading und Upstaging bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Die Daten wurden aus der internen Datenbank eines britischen Versorgungszentrums bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 700 Patienten die zwischen 2005 und 2010 primär radikal prostatektomiert wurden. Es wurden die Einschlusskriterien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) herangezogen, um retrospektiv die für AS geeigneten Patienten herauszufiltern. Die NICE Einschlusskriterien umfassen

Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1 – cT2a, PSA ≤ 10 ng/ml. Diesen Kriterien entsprachen 275 Patienten. Das histopathologische Outcome wurde unterteilt in vorteilhaftes und nicht vorteilhaftes Outcome. Letzteres wurde definiert als Gleason Score ≥ 7 und Tumorstadium \geq pT3. 211 Patienten (76,7%) des Gesamtkollektivs hatten präoperativ das Tumorstadium cT1c, 60 Patienten (21,8%) cT2a, 4 Patienten (1,5%) hatten das Tumorstadium cT1a oder cT1b. Alle 275 Patienten (100%) hatten einen Gleason-Score ≤ 6 . Das mediane Alter lag bei 61 Jahren (Range 39 – 73 Jahre), der mediane PSA bei 6,39 ng/ml (Range 0,5 – 9,9 ng/ml). In diesem Kollektiv kam es bei 71 Patienten (25,8%) zu Upstaging, bei 21 Patienten (7,7%) zu Upgrading. Als prädiktive Faktoren für eine Reklassifizierung zeigten sich steigendes Alter, höhere PSA-Dichte und steigende Anzahl karzinompositiver Biopsiestanzen [Wong 2012]³⁹.

O'Brien et al. untersuchten retrospektiv Einflussfaktoren für das histopathologische Outcome und den biochemischen Progress nach Radikaler Prostatektomie von Patienten mit low risk PCa nach D'Amico. Das low risk PCa ist nach D'Amico definiert als Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium \leq cT2a, PSA ≤ 10 ng/ml. Es wurden zwei Gruppen verglichen; Gruppe 1 umfasste die Patienten die innerhalb von 6 Monaten nach Diagnosestellung operiert wurden, Gruppe 2 umfasste die Patienten bei denen mehr als 6 Monate zwischen der Diagnose und der Operation lagen. Die Daten wurden aus der internen Datenbank der Klinik bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 1111 Patienten die zwischen 1989 und 2009 radikal prostatektomiert wurden und den o.g. Kriterien für das low risk PCa entsprachen. Das Durchschnittsalter bzw. der präoperative PSA-Wert lagen in Gruppe 1 bei 59 Jahren bzw. 4,7 ng/ml, in Gruppe 2 bei 61 Jahren bzw. 5,0 ng/ml. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Organbegrenzung des Tumors, regionaler Lymphknoteninfiltration oder Metastasen. 9% Upstaging in Gruppe 1, 10% in Gruppe 2. Deutlich häufiger war jedoch das Upgrading auf Gleason-Score > 6 in Gruppe 2 mit 47%, in Gruppe 1 nur 27%. Auch der biochemische Progress war in Gruppe 2 häufiger mit 12%. In Gruppe 1 lag die Rate bei 5% [O'Brien 2011]⁴⁰.

In der AS-Studie von Andrews et al. erfolgte eine retrospektive Auswertung der prospektiv beobachteten Patienten unter AS. Die Reklassifizierung von

Tumorstadium bzw. Gleason-Score erfolgte im Median nach 2,1 Jahren. Da jedoch auch die Rebiopsie im Median erst nach 2 Jahren erfolgte, ist nicht eruierbar, ob es hier nicht schon früher zu einer Stadien- oder Gleason-Score-Änderung kam [Andrews 2014]⁴¹. Bisherige AS-Studien haben noch sehr kurze Follow-Up-Zeiten, so dass keine Rückschlüsse auf das Langzeitoutcome gezogen werden können. Hinzu kommt, dass es im Verlauf der Beobachtung zu Patientenverlusten kommt. Die prospektive PRIAS-Studie mit 2494 Patienten verzeichnete einen Verlust von fast 25% aufgrund von Therapiewechseln. 27% wurden nach Rebiopsie reklassifiziert, jedoch unterzogen sich nur 1480 Patienten (59%) mindestens einer Rebiopsie, so dass Tumorprogression bei 41% der Patienten nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Die Compliance, die bei der ersten Rebiopsie bei 81% lag, ließ mit steigender Rebiopsiezahl nach. Nach der ersten Rebiopsie konnten nur noch 378 weitere Biopsien im Kollektiv verzeichnet werden. Der Wechsel erfolgte nicht nur aufgrund von verändertem Tumorstadium oder Gleason-Score, sondern auch aufgrund von vermehrter Komorbidität, auf Wunsch des Patienten etc. Im Median erfolgte ein Therapiewechsel nach 1,2 Jahren. Das Follow-Up lag im Median bei 1,6 Jahren. Nach 4 Jahren hatten noch 67,7% der verbliebenen Patienten keine weiterführende Therapie erhalten. In der Gruppe der radikal prostatektomierten kam es bei 143 Patienten (86,9%) zu Upstaging \geq pT2b, bei 32 Patienten (19,2%) zu Upstaging \geq pT3, zum Upgrading Gleason-Score $>$ 6 bei 88 Patienten (52,7%) [Bul 2013]⁴².

Russo et al. untersuchten mögliche prädiktive Faktoren für Upgrading, Upstaging und biochemischen Progress bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Die Daten wurden aus der internen Datenbank der Klinik bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 147 Patienten, die zwischen 2002 und 2007 primär radikal prostatektomierten wurden. Es wurden die Einschlusskriterien der PRIAS-Studie herangezogen um retrospektiv die für AS geeigneten Patienten herauszufiltern. Das histopathologische Outcome wurde unterteilt in vorteilhaft und nicht vorteilhaft, letzteres wurde definiert als Gleason Score \geq 7 und Tumorstadium \geq pT3. 60 Patienten (42%) des Kollektivs hatten präoperativ das Tumorstadium cT1c, 83 Patienten (58%) cT2. Alle Patienten hatten einen

Gleason-Score ≤ 6 (100%). Das mediane Alter der Patientengruppe mit vorteilhaftem Outcome lag bei 66 Jahren (Range 48 – 77 Jahre), der mediane PSA bei 6,2 ng/ml (Range 2 – 10). Das mediane Alter der Patientengruppe mit nicht vorteilhaftem Outcome lag bei 65 Jahren (Range 55 – 77 Jahre), der mediane PSA bei 6,13 ng/ml (Range 1,5 – 10). Zu Upstaging kam es bei 9,09% der Patienten, zu Upgrading bei 27,3% Patienten [Russo 2014]⁴³.

Ha et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit von Upgrading und Upstaging bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Sie verglichen die Ergebnisse von Weiß-Amerikanern mit denen von Afro-Amerikanern. Die Daten wurden aus den internen Datenbanken der John Hopkins Medical Institutions und des Cancer Institute of New Jersey bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 320 Patienten, die zwischen 1997 und 2011 primär radikal prostatektomiert wurden. Es wurden die Einschlusskriterien der University of California, San Francisco (UCSF) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) herangezogen, um retrospektiv die für AS geeigneten Patienten herauszufiltern. Diesen Kriterien entsprachen 196 Weiß-Amerikaner (WA) und 191 Afro-Amerikaner (AA) des Kollektivs. 179 WA (91,3%) bzw. 170 AA (89%) im UCSF-Kollektiv hatten präoperativ das Tumorstadium cT1c, 17 WA (8,7%) bzw. 21 AA (11%) das Tumorstadium cT2a. Das mediane Alter lag bei 56 Jahren (Range 36 – 74 Jahre) bei den WA bzw. bei 59 Jahren (Range 36 – 77 Jahre) bei den AA, der durchschnittliche PSA-Wert lag bei 4,97 ng/ml bei den WA und bei 4,8 ng/ml bei den AA. Die Einschlusskriterien der NCCN umfassen Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium \leq cT2a, PSA \leq 10 ng/ml, Lebenserwartung $<$ 10 Jahre; bei einer Lebenserwartung $<$ 20 Jahren zusätzlich ≤ 2 karzinompositive Biopsien und $\leq 50\%$ Karzinominfiltration pro Biopsiestanze. Diesen Kriterien entsprachen 124 Weiß-Amerikaner (WA) und 148 Afro-Amerikaner (AA) des Kollektivs. 110 WA (88,7%) bzw. 126 AA (85,1%) im NCCN-Kollektiv hatten präoperativ das Tumorstadium cT1c, 14 WA (11,3%) bzw. 22 AA (14,9%) das Tumorstadium cT2a. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren (Range 55 – 74 Jahre) bei den WA bzw. bei 60 Jahren (Range 55 – 77) bei den AA, der durchschnittliche PSA-Wert lag bei 5,2 ng/ml bei den WA und bei 5,1 ng/ml bei den AA. Upgrading wurde definiert als Gleason Score ≥ 7 , Upstaging wurde

definiert als $\geq pT3$. Zum Upstaging nach UCSF bzw. NCCN kam es bei den AA bei 31 Patienten (15,8%) bzw. 24 Patienten (19,4%), zum Upgrading bei 64 Patienten (32,7%) bzw. 49 Patienten (39,5%). Zum Upstaging nach UCSF bzw. NCCN kam es bei den WA bei 18 Patienten (9,4%) bzw. 15 Patienten (10,1%), zum Upgrading bei 58 Patienten (30,4%) bzw. 51 Patienten (34,5%). Afro-Amerikaner hatten insgesamt ein deutlich schlechteres Outcome als Weiß-Amerikaner [Ha 2013]⁵.

Iremashvili et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie das histopathologische Outcome und den biochemischen Progress von präoperativ für AS geeigneten Patienten. Sie verglichen die Patienten, die sich sofort nach Diagnose primär radikal prostatektomieren ließen mit Patienten, die zunächst unter AS waren und nach einer oder mehreren Rebiopsien nicht mehr den AS-Einschlusskriterien entsprachen. 22 der zunächst aktiv überwachten Patienten wurden nach Feststellen des Progresses radikal prostatektomiert, der Progress trat im Median nach 3,1 Jahren auf. Diese Patienten bildeten Gruppe 1, Gruppe 2 bildeten 164 Patienten die präoperativ den AS-Einschlusskriterien entsprachen, sich jedoch für eine primäre Radikale Prostatektomie entschieden hatten. Die Daten wurden aus der internen Datenbank der Klinik bezogen. Einbezogen wurden Patienten, bei denen zwischen 1993 und 2011 ein PCa diagnostiziert wurde. Die Active Surveillance-Einschlusskriterien der Studie umfassen Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1 - cT2a, ≤ 2 karzinompositive Biopsien, $\leq 20\%$ Karzinominfiltration pro Biopsiestanze. 20 Patienten (90%) der Gruppe 1 hatten präoperativ das Tumorstadium cT1, 2 Patienten (10%) cT2, 150 Patienten (91%) der Gruppe 2 hatten präoperativ das Tumorstadium cT1c, 14 Patienten (9%) cT2a. Alle Patienten hatten einen Gleason-Score ≤ 6 (100%). Das mediane Alter der Gruppe 1 lag bei 61,5 Jahren (Range 56,3 – 66,3 Jahre), der mediane PSA-Wert bei 4,8 ng/ml (Range 3,3 – 6,2 ng/ml). Das mediane Alter der Gruppe 2 lag bei 60,8 Jahren (Range 56,6 – 64,8 Jahre), der mediane PSA-Wert bei 5,0 ng/ml (Range 4,1 – 6,7 ng/ml). In Gruppe 1 kam es bei 99% der Patienten zum Upgrading des Gleason Scores ≥ 6 , in Gruppe 2 bei 63% der Patienten. Zum Upstaging $\geq pT3$ kam es bei 14% bzw. 16% der Patienten in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2

[Iremashvili 2012]²⁰. Kim et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit von Upgrading und Upstaging bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Sie verglichen dafür sechs verschiedene AS Protokolle. Die Daten wurden aus der internen Datenbank des Samsung Medical Center, Seoul, Korea bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 1006 Patienten die zwischen 2001 und 2011 primär radikal prostatektomierten wurden. Es wurden die Einschlusskriterien der Studienprotokolle des John Hopkins Hospitals, der University of Toronto, der University of California, San Francisco, der PRIAS-Studie, der University of Miami sowie des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center herangezogen, um retrospektiv die für AS geeigneten Patienten herauszufiltern (Tab. 4.2).

Tab. 4.2 Einschlusskriterien von sechs Active Surveillance Studienprotokollen und die Anzahl der Patienten die den jeweiligen Kriterien entsprechen

Institution	John Hopkins Medical Institution	University of Toronto	University of California, San Francisco	PRIAS-Studie	University of Miami	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Gleason-Score	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6	≤ 6
Klin. Tumorstadium	cT1c	cT1c - cT2a	cT1 - cT2a	cT1c - cT2	cT1 - cT2	cT1 - cT2a
PSA in ng/ml und/oder PSA-Dichte (PSAD) in ng/ml ²	PSA - PSAD ≤ 0,15	PSA ≤ 10	PSA ≤ 10	PSA ≤ 10 PSAD ≤ 0,2	PSA ≤ 10	PSA < 10
Anzahl positiver Biopsiestanzen	≤ 2	nicht gefordert	≤ 1/3	≤ 2	≤ 2	≤ 3
karzinominfiltrierter Anteil pro Biopsiestanze	≤ 50%	nicht gefordert	nicht gefordert	nicht gefordert	≤ 20%	≤ 50%
Anzahl der den Kriterien entsprechenden Patienten aus der urological oncology Datenbank der UCSF n (%)	137 (13,6)	387 (38,5)	334 (33,2)	226 (22,5)	222 (22,1)	322 (32,0)

Upgrading wurde definiert als Gleason Score ≥ 7, Upstaging wurde definiert als ≥ pT3. 495 Patienten (49,2%) des Gesamtkollektivs hatten präoperativ einen Gleason-Score ≤ 6, 346 Patienten (34,4%) einen Gleason-Score 7 und 165 Patienten (16,4%) einen Gleason-Score ≥ 8. 481 Patienten (47,8%) hatte ≤ 2 positive Biopsiestanzen, 159 Patienten (15,8%) hatte 3 positive Biopsiestanzen, 366 Patienten (36,4%) hatten > 3 positive Biopsiestanzen. Das mediane Alter

lag bei 66 Jahren (Range 61 – 70 Jahre), der mediane PSA bei 5,5 ng/ml (4,0 – 9,0 ng/ml). Die Upgrading-Rate lag zwischen 41,6% und 50,6%, die Upstaging-Rate zwischen 4,5% und 9,3% [Kim 2014]⁴⁴.

Vellekoop et al. untersuchten retrospektiv prädiktive Faktoren für Upgrading und Upstaging bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Dabei wendeten sie sechs verschiedene Protokolle für AS mit ähnlichen Einschlusskriterien an. Die Patientendaten wurden aus der Datenbank des National Prostate Cancer Register of Sweden bezogen. Die Datenbank umfasst 97% der seit 1998 in Schweden an PCa erkrankten Patienten. Ausgewertet wurden die Daten von 4500 Patienten die zwischen 2007 und 2011 primär radikal prostatektomiert wurden. Einschlusskriterien für das Gesamtkollektiv umfassten Gleason Score = 6, klinisches Tumorstadium cT1c – cT2. Ein unerwünschtes Outcome war definiert als: Upgrading auf Gleason-Score ≥ 7 oder Upstaging auf $\geq pT3$. 3350 Patienten (74,4%) des Gesamtkollektivs hatten präoperativ das Tumorstadium cT1c, 1150 Patienten (25,6%) cT2. Alle Patienten hatten einen Gleason-Score 6 (100%). Das Durchschnittsalter lag bei 62 Jahren, der mediane PSA bei 6,1 ng/ml. Bei der Anwendung der sechs verschiedenen Protokolle für AS kam es bei 33% bis 46% der Patienten zu einem nicht erwünschten Outcome [Vellekoop 2014]⁴⁵.

Kane et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit von Upgrading und Upstaging und biochemischem Progress bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Die Daten wurden aus der Datenbank des Shared Equal Access Regional Cancer Hospital bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 398 Patienten die zwischen 1988 und 2007 primär radikal prostatektomiert wurden. Die Einschlusskriterien der Studie für AS umfassen Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1c - cT2a ≤ 2 karzinompositive Biopsien, PSA-Wert < 10 ng/ml. Upgrading wurde definiert als Gleason Score ≥ 7 , Upstaging wurde definiert als $\geq pT3$, biochemischer Progress als PSA $> 0,2$ ng/ml. 255 Patienten (73%) des Gesamtkollektivs hatten präoperativ das Tumorstadium $\leq cT1c$, 92 Patienten (27%) cT2a. Alle Patienten hatten einen Gleason-Score ≤ 6 (100%). Das

Durchschnittsalter lag bei 60,3 Jahren, der mediane PSA bei 5,5 ng/ml. Bei 36,4% der Patienten kam es zum Upgrading, bei 18% der Patienten zum Upstaging [Kane 2010]⁴⁶.

Mufarrij et al. untersuchten retrospektiv das histopathologische Outcome und den biochemischen Progress bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Die Daten wurden aus der internen Datenbank der Klinik bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 976 Patienten die primär radikal prostatektomiert wurden. Es wurden zwei Gruppen mit unterschiedlichen Einschlusskriterien für AS Patienten verglichen. Die Einschlusskriterien der Gruppe 1 umfassten Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1c, ≤ 2 karzinompositive Biopsien, $\leq 50\%$ Karzinominfiltration pro Biopsiestanze und PSA-Dichte $\leq 0,15$ ng/ml². Diesen Kriterien entsprachen 205 Patienten. Die Einschlusskriterien der Gruppe 2 umfassten Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1c – cT2a und PSA-Wert ≤ 10 ng/ml. Diesen Kriterien entsprachen 771 Patienten. Upgrading wurde definiert als Gleason Score ≥ 7 , Upstaging wurde definiert als \geq pT3 und biochemischer Progress als drei aufeinander folgende steigende PSA-Werte. In Gruppe 1 kam es bei 45,9% der Patienten zum Upgrading, bei 7,8% der Patienten zum Upstaging. In Gruppe 2 kam es bei 47,2% der Patienten zum Upgrading, bei 10,9% der Patienten zum Upstaging [Mufarrij 2010]⁴⁷.

Hong et al. überprüften die Lokalisation höhergradiger Tumoreareale bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären, postoperativ jedoch ein Upgrading erfahren haben. Dazu untersuchten sie 169 vollständige Radikale Prostatektomie-Präparate und erstellten Tumormaps mit allen Tumorfoci mit einem Gleason-Grad ≥ 4 . 145 Patienten (86%) des Gesamtkollektivs hatten präoperativ das Tumorstadium cT1c, 24 Patienten (14%) cT2a. 99% der Patienten hatten postoperativ einen Gleason-Score ≥ 7 . Das Durchschnittsalter lag bei 63,2 Jahren, der mediane PSA bei 5,4 ng/ml. Die Ergebnisse zeigten keine signifikante Häufung höhergradiger Tumorfoci in bestimmten Regionen der Prostata. Hong et al. schlossen daraus, dass eine Änderung des Prostatabiopsiestandard keinen Vorteil bringen würde, dies aber die Notwendigkeit von Rebiopsien unter AS

unterstreicht [Hong 2013]⁴⁸.

Truong et al. untersuchten retrospektiv prädiktive Faktoren für Upgrading primär radikal prostatektomierter Patienten, die präoperativ einen Gleason-Score 6 hatten. Dies sollte der Erstellung eines Nomogramms für Upgrading dienen. Die Daten wurden aus den Datenbanken dreier Zentren bezogen. Dabei entsprachen 413 Patienten der University of Wisconsin-Madison (UW) (Erhebung 2004 - 2012), 1156 Patienten der University of Chicago (UC) (Erhebung 2003 - 2012) und 392 Patienten der University of Miami (UM) (Erhebung 2000 - 2012) den Einschlusskriterien. Upgrading wurde definiert als Gleason Score ≥ 7 . 84%, 83% bzw. 73% Patienten der UW, UC bzw. UM hatten das Tumorstadium cT1c. Alle Patienten hatten präoperativ einen Gleason-Score ≤ 6 (100%). Das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren, 58,6 Jahren bzw. 59,7 Jahren bei den Patienten der UW, UC bzw. UM, der mediane PSA-Wert lag bei 6,6 ng/ml, 5,6 ng/ml bzw. 6,1 ng/ml. Bei 33% (UM), 41% (UC) bzw. 52% (UW) der Patienten kam es zum Upgrading [Truong 2013]⁴⁹.

Beauval et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit von Upgrading und Upstaging bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Die Daten wurden aus den Datenbanken von zehn Universitätskliniken bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 919 Patienten, die zwischen 2003 und 2008 primär radikal prostatektomiert wurden. Die AS-Einschlusskriterien umfassen Gleason Score ≤ 6 , klinisches Tumorstadium cT1c, 1 karzinompositive Biopsien, < 3 mm Tumor in der Biopsiestanze und PSA-Wert < 10 ng/ml. Upgrading wurde definiert als Gleason Score ≥ 7 , ein signifikantes Tumorstadium wurde definiert als \geq pT3. Das mediane Alter lag bei 63 Jahren (49 - 75 Jahre), der mediane PSA-Wert bei 6,0 ng/ml (Range 1,2 - 10 ng/ml). Bei 34,3% der Patienten kam es zum Upgrading, bei 87,3% der Patienten kam es zum Upstaging auf pT2 sowie bei 12,5% der Patienten \geq pT3 [Beauval 2012]⁵⁰.

Die Upstaging-Rate unserer Studie lag mit 71,2% im Vergleich zu ähnlichen Arbeiten im oberen Bereich. Dies könnte auf die weniger strengen Upstaging-Kriterien der Vergleichsstudien zurückzuführen sein. Während in unserer Arbeit Upstaging als \geq pT2b, damit nicht mehr für AS geeignet, definiert war, wurde in vielen vergleichbaren Studien erst ein Tumorstadium \geq pT3a, damit ein

kapselüberschreitendes Karzinom, als Upstaging gewertet. In solchen Studien liegt die Upstaging-Rate zwischen 3,3% [Suardi 2010]²³ und 27% [Conti 2009]²². Zum besseren Vergleich haben wir dies an unserem Kollektiv unter diesen weniger strengen Upstaging-Kriterien überprüft. In unserem Kollektiv lag die Upstaging-Rate, bei der weniger strengen Definition des Upstagings (\geq pT3a), noch bei 10,7%. Unter diesen Kriterien lagen unsere Ergebnisse im mittleren Feld. Studien, die dieselben strengen Upstaging-Kriterien wie unsere Studie hatten, wiesen dagegen deutlich höhere Upstaging-Raten auf. Dabei hatten mindestens 69,4% [Müller 2013]²¹ und maximal 87% [Conti 2009]²² [El Hajj 2013]³⁷ der Patienten ein Tumorstadium \geq pT2b, so dass unsere Ergebnisse im Vergleich im unteren Bereich lagen.

Unsere statistische Auswertung ergab einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem PSA bei Diagnose und dem Gleason-Score bei Diagnose mit dem postoperativen histopathologischen Outcome. Ein höherer PSA-Wert oder Gleason-Score bei Diagnose erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein fortgeschritteneres PCa. Diese Ergebnisse wurden von Arbeiten von Busch et al. [Busch 2014]⁵¹ und Ha et al. [Ha 2013]⁵ bestätigt. Busch et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit von Upgrading und Upstaging bei primär radikal prostatektomierten Patienten, die präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Sie verglichen zwei Altersgruppen miteinander, Patienten $<$ 65 Jahre und Patienten \geq 65 Jahre. Die Daten wurden aus den Prostatakrebsdatenbanken der Charité, Universitätsklinik Berlin, Deutschland und der Stanford University, California, USA bezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 640 primär radikal prostatektomierten Patienten, bei denen zwischen 1996 und 2007 ein PCa diagnostiziert wurde. Es wurden die Einschlusskriterien der PRIAS-Studie verwendet. Die Patienten waren zu gleichen Teilen auf die zwei Gruppen aufgeteilt. Upgrading wurde definiert als Gleason Score \geq 7, Upstaging wurde definiert als \geq pT3. 254 Patienten (79,4%) der Gruppe $<$ 65 Jahre hatten präoperativ das Tumorstadium cT1c, 66 Patienten (20,6%) cT2a. 258 Patienten (80,6%) der Gruppe \geq 65 Jahre hatten präoperativ das Tumorstadium cT1c, 62 Patienten (19,4%) cT2a. Alle Patienten hatten einen Gleason-Score \leq 6 (100%). Die mediane PSA-Dichte lag bei 0,1 ng/ml². In der Gruppe $<$ 65 Jahre kam es bei 141 Patienten (44,1%) zu Upgrading, bei 23 Patienten (7,2%) zu Upstaging.

In der Gruppe ≥ 65 Jahre kam es bei 170 Patienten (53,1%) zu Upgrading, bei 39 Patienten (12,2%) zu Upstaging. Patienten ≥ 65 Jahre hatte deutlich häufiger Upgrading und Upstaging als Patienten < 65 Jahren [Busch 2014]⁵¹.

Die Studie von Truong et al. stellte nur einen Zusammenhang zwischen PSA-Dichte und Upgrading, nicht jedoch für den PSA-Wert allein, fest. In der Studie von Truong et al. wurden, anders als in unserer Studie, ausschließlich PCa-Patienten nach Radikaler Prostatektomie mit einem stanzbioptisch gesicherten Gleason-Score von genau 6 eingeschlossen. Bei diesen Patienten wiederum wurden mehr als 30 klinisch-pathologische Parameter ausgewertet, um ein Nomogramm zur Vorhersage eines Upgradings zu erstellen (n=431) [Truong 2013]⁴⁹. Es ist fraglich, ob die Ergebnisse bezüglich der PSA-Dichte aus Zentrumsstudien auf die allgemeine Bevölkerung übertragbar sind. Die Erhebung der PSA-Dichte hängt von der sonografisch gemessenen Prostatagröße und dem im Blut gemessenen PSA-Wert ab. Je nach sonografischem Verfahren (transabdominell, transrektal) kann es zu deutlichen Schwankungen in der Größenbestimmung kommen. Dies hätte wiederum Einfluss auf die Berechnung der PSA-Dichte, da sich das Verhältnis von PSA zu Prostatagröße verschiebt und das Ergebnis der PSA-Dichte verfälschen kann. In unserer Studie erwies sich der PSA-Wert als prädiktiver Faktor für Upstaging. Je höher der PSA-Wert bei Diagnose war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient, retrospektiv betrachtet, nicht für AS geeignet war, aufgrund eines Tumorstadiums von $\geq pT2b$. Dieses Ergebnis spiegelte sich auch in der Arbeit von Ha et al. wieder, in der retrospektiv das histopathologische Outcome von Niedrigrisikokarzinom-Patienten, bezüglich Upgrading und Upstaging, aus zwei akademischen Zentren mit ähnlichen AS-Einschlusskriterien wie in unserer Studie ausgewertet wurde. Zusätzlich wurde in der Studie von Ha et al. verglichen, ob es Unterschiede bei den Upstaging- und Upgrading-Raten zwischen weißen und schwarzen US-Amerikanern gab (UCSF AS Kriterien n=387, NCCN AS Kriterien n=267). Afro-Amerikaner hatten im Vergleich zu Weiß-Amerikanern ein schlechteres histopathologisches Outcome. Das präoperative Tumorstadium hatte in unserer Studie keinen Einfluss auf das postoperative histopathologische Outcome [Ha 2013]⁵. Die Studie von Tosoian et al. ergab, dass Patienten mit einem klinischen

Tumorstadium von cT2a eine höhere Wahrscheinlichkeit für Upgrading und Upstaging hatten als Patienten mit einem klinischen Tumorstadium von cT1c. Dazu verglichen Tosoian et al. das histopathologische Outcome von very low-risk (VLR) und low-risk (LR) PCa-Patienten. Dabei war das very low-risk Karzinom als ein Tumorstadium von cT1c, PSA-Dichte $\leq 0,15\text{ng/ml}^2$, ≤ 2 karzinompositive Biopsiestanzen (von min. 12) sowie $\leq 50\%$ Karzinominfiltration pro Biopsiestanze definiert. Das low-risk Karzinom war als ein Tumorstadium von cT1c / cT2a sowie einen PSA-Wert $\leq 10\text{ng/m}$ definiert. Für das low-risk Karzinom waren PSA-Dichte, Anzahl und prozentualer Anteil der Karzinominfiltration der Biopsien nicht obligat (n=7333) [Tosoian 2013]³⁸. Da diese Daten bei den low-risk Karzinomen nicht oder nur teils vorhanden waren, könnte dies die abweichenden Ergebnisse zu unserer Studie erklären. Unsere Ergebnisse werden durch die Arbeit von Truong et al. [Truong 2013]⁴⁹ und Müller et al. [Müller 2013]²¹ gestützt, wo ebenfalls kein Einfluss auf das histopathologische Outcome festzustellen war. Dort wurde das histopathologische Outcome von Patienten, die entweder den Epstein-Kriterien (Tumorstadium cT1c, PSA-Dichte $\leq 0.15\text{ ng/ml}^2$) oder den PRIAS-Kriterien (cT1c / cT2, PSA Dichte $\leq 0.2\text{ ng/ml}^2$) entsprachen ausgewertet. Bei Patienten, die den Epstein-Kriterien entsprachen, kam es bei 69,4% zu Upstaging, bei den Patienten die den PRIAS-Kriterien entsprachen kam es bei 70,4% zu Upstaging. Der geringfügige Unterschied lässt darauf schließen, dass das klinische Tumorstadium keinen signifikanten Einfluss auf das Upstaging hat. Da der PSA-Wert und Gleason-Score bei Diagnose, das klinische Tumorstadium sowie die Anzahl der positiven Biopsiestanzen allein keine ausreichenden Einschlusskriterien für AS darstellten, untersuchten wir - zusätzlich zu den o.g. häufig verwendeten Einschlusskriterien - das Alter bei Diagnose sowie die positive Familienanamnese auf ihren prädiktiven Wert bezüglich des Upgradings und Upstagings. Brandt et al. stellten fest, dass das Risiko, an einem PCa zu erkranken, deutlich erhöht ist bei Patienten, die familiär vorbelastet sind. Je mehr erstgradig Verwandte an einem PCa erkrankt sind, desto höher ist das Risiko, ebenfalls an einem PCa zu erkranken. Zusätzlich steigt das Risiko abhängig vom Erkrankungsalter der Verwandten. Je jünger die Verwandten mit PCa bei Diagnose waren, desto größer ist das

Prostatakarzinomerkrankungsrisiko. Hinzu kommt, dass Patienten, die familiär vorbelastet sind, selbst häufig in jüngerem Alter erkranken, als sporadisch betroffene Patienten [Brandt 2009]⁵². Dabei ist das Risiko für Patienten, die den John Hopkins Hereditätskriterien entsprechen, höher, als für familiär betroffene Patienten, die nicht den Kriterien entsprechen. In einer schwedischen Studie von Hemminki et al. ergab das Erkrankungsrisiko für Patienten mit einem erkrankten Bruder ein höheres Risiko, als bei Patienten, bei denen nur der Vater erkrankt ist (Standardisierte Inzidenz Ratio (SIR): nur der Vater erkrankt = 2,4 bzw. SIR nur ein Bruder erkrankt = 3,8). Beides gilt als familiär betroffen. Besonders hoch war das Risiko für Patienten, bei denen Bruder und Vater betroffen waren (SIR 9,4%); dies gilt als hereditär betroffen. In Studien mit schwedischem Kollektiv konnte kein Einfluss der Familienanamnese auf das Tumorstadium festgestellt werden; familiäre Vorbelastung erhöhte nicht das Risiko für ein höheres klinisches Tumorstadium bei Diagnose. Eine positive Familienanamnese hatte jedoch im schwedischen Kollektiv Einfluss auf das Erkrankungsalter, wie die Auswertung der schwedischen Datenbank für familiäre Krebserkrankungen ergab. Das Risiko vor dem 55. Lebensjahr an einem PCa zu erkranken ist deutlich erhöht, wenn bereits ein Bruder vor dem 55. Lebensjahr am PCa erkrankte und steigerte sich, wenn weitere erstgradige Verwandte, egal welchen Alters, ebenfalls daran erkrankt waren [Hemminki 2002]⁵³. Brandt et al. werteten die schwedische landesweite Datenbank zu familiärem Krebs in Hinblick auf die Frage aus, ob die familiäre Vorbelastung für das PCa einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko, Erkrankungsalter und auf das Tumorstadium bei Diagnose hatten und konnten die o.g. Ergebnisse unterstützen [Brandt 2009]⁵²; dies wurde 1999 bereits bei einer Auswertung des regionalen Krebsregisters Südschwedens für diese Teilpopulation Schwedens nachgewiesen [Bratt 1999]⁵⁴. Eine Erkrankung in jüngerem Alter bei familiärer Vorbelastung konnte auch bei anderen, familiär gehäuft auftretenden Krebserkrankungen beobachtet werden. Dies zeigt sich vor allem beim Mammakarzinom, welches nach dem PCa, das zweithäufigste familiär gehäuft auftretende Karzinom ist. Beim PCa sind in der deutschen Population etwa 22,6% der Patienten familiär vorbelastet; dies ergab eine deutsche Studie mit einem bundesweit erhobenen Kollektiv [Herkommer 2011]⁴. In der

schwedischen Population liegt der Anteil der familiär vorbelasteten Prostatakarzinompatienten bei etwa 20,2%. Beim Mammakarzinom sind dort etwa 13,6% der Patienten familiär vorbelastet. Dies zeigte sich bei einer Auswertung der schwedischen Datenbank der familiären Krebserkrankungen. Hier wurde untersucht welche Krebserkrankungen sich familiär besonders häufen und wie groß der Anteil im Vergleich zu den sporadisch erkrankten Patienten war [Hemminki 2008]¹⁴. Auffallend ist, dass beim Mammakarzinom das frühere Erkrankungsalter mit einem aggressiveren Verlauf und schlechter differenzierten Tumoren assoziiert ist. Junge Frauen mit Mammakarzinom zeigen deutlich häufiger eine Überexpression des Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2/neu) auf Karzinomzellen. Dies geht mit einer erhöhten Invasivität und Metastasierungstendenz einher. Therapeutisch sind HER2/neu positive Karzinomzellen kaum chemosensibel und es kommt häufiger zu krebbedingten Todesfällen, als bei älteren Patienten [Collins 2012]⁵⁵.

Unsere Ergebnisse ergaben für das deutsche Kollektiv keinen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Diagnose und dem histopathologischen Outcome. In unserem deutschen Kollektiv kam es bei familiär und hereditär betroffenen Patienten häufig in jüngerem Alter zu einer PCa-Erkrankung, als bei sporadisch betroffenen Patienten, jedoch nicht häufiger zu Upgrading oder Upstaging im Präparat der Radikalen Prostatektomie. Dies unterstützen auch die Ergebnisse von Truong et al. [Truong 2013]⁴⁹ und Smaldone et al. [Smaldone 2010]³⁴. Ha et al. stellten dagegen einen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Diagnose und dem histopathologischen Outcome her [Ha 2013]⁵. Ein unerwünschtes postoperatives histopathologisches Outcome war bei Afro-Amerikanern höher als bei Weiß-Amerikanern. Diesbezüglich lag die Odds Ratio (OR) für WA bei 1,09 (univariat, $p = 0,034$), für AA bei 1,01 bzw. 1,06 (uni- bzw. multivariat, $p = 0,019$ bzw. $0,027$). Eine Arbeit von Wong gab an, dass das Risiko für unerwünschtes Outcome mit steigendem Alter zunimmt ($p = 0,04$) [Wong 2012]³⁷. Vellekoop et al. gelangten zu ähnlichen Ergebnissen. Mit Patienten < 60 Jahren als Referenz stellten sie fest, dass Patienten ≥ 70 Jahre ein höheres Upstaging bzw. Upgrading-Risiko (univariat OR 1,83, 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) [1,42 – 2,36] bzw. multivariat OR 1,84, 95%-KI

[1,41 – 2,40]), als Patienten zwischen 60 und 69 Jahren (OR 1,34, 95%-KI [1,18 – 1,52] bzw. multivariat OR 1,39, 95%-KI [1,22 – 1,59]) hatten [Vellekoop 2014]⁴⁵. Busch et al. stellten ebenfalls fest, dass Patienten der Altersgruppe ≥ 65 Jahre höhere Upstaging- und Upgrading-Raten hatten, als Patienten der Altersgruppe < 65 Jahre [Busch 2014]⁵¹. Da das Prostatavolumen im Alter ansteigt, besteht die Möglichkeit, dass bei einer standardisierten Anzahl von 10-12 Biopsiestanzen, evtl. ein weniger repräsentativer Anteil des Karzinoms biopsiert wird, was zu einem falsch niedrigen Ergebnis des Gleason-Scores bzw. des Tumorstadiums in höheren Altersgruppen führen kann, welche sich erst postoperativ als weniger differenziert bzw. weiter fortgeschritten darstellen. Um dies als Einflussfaktor auszuschließen, müssten Studien durchgeführt werden, bei denen die Anzahl der Biopsiestanzen an die Größe der Prostata angepasst wird. Dies wäre jedoch mit einem erhöhten Infektionsrisiko und Schmerzen für den Patienten verbunden, daher klinisch kritisch zu betrachten. Als erste Arbeit, die das Upstaging und Upgrading in Abhängigkeit von der Familienanamnese in einem deutschen Kollektiv untersuchte, konnten wir keinen Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und dem histopathologischen Outcome feststellen. Aktuell gibt es kaum Vergleichsstudien zu diesem Aspekt. Truong et al. haben, für das Upgrading, die familiäre Vorbelastung mit einbezogen und kamen in ihrem amerikanischen Kollektiv zum gleichen Ergebnis wie unsere Studie [Truong 2013]⁴⁹. Thompson et al. untersuchten die Häufigkeit von Prostatakarzinomen bei Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 4 ng/ml. Dabei konnte bei 19,7% von 477 familiär betroffenen Patienten mit einem erstgradigen Angehörigen mit PCa stanzbioptisch ein PCa gesichert werden. In der Gruppe der sporadischen Patienten wurden bei 14,4% von 2473 Patienten ein PCa diagnostiziert [Thompson 2004]¹⁶. Dies zeigt, dass bei familiär betroffenen Patienten noch weniger durch den alleinigen PSA-Wert Rückschlüsse auf das Vorhandensein von Tumorgewebe gezogen werden kann, als bei sporadischen Patienten. Dies sollte unter AS beachtet werden, da hier vor allem der PSA-Wert engmaschig kontrolliert wird.

Zusammenfassend untersuchte diese Studie die Upstaging- und Upgrading-Rate von 1001 Patienten aus der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in

Deutschland“, die primär radikal prostatektomiert wurden und präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Es wurde auf prädiktive Faktoren für ein mögliches Upgrading oder Upstaging dieser Patienten untersucht. Getestete Faktoren waren die Einschlussparameter, sowie das Alter bei Diagnose und die Familienanamnese. Einschlusskriterien waren Gleason-Score ≤ 6 , Tumorstadium cT1c oder cT2a, PSA bei Diagnose $\leq 10\text{ng/ml}$, ≤ 2 tumorinfiltrierte Stanzbiopsien, von insgesamt ≥ 10 Stanzbiopsien. Upgrading definierten wir als Gleason-Score ≥ 7 , Upstaging als Tumorstadium $\geq \text{pT2b}$. In unserem Kollektiv kam es bei 71,2% der Patienten zum Upstaging, was im Vergleich zur Literatur im oberen Bereich liegt. Da die meisten Studien Upstaging als $\geq \text{pT3}$ definieren, wurden die vorliegenden Daten auch nach diesen Kriterien ausgewertet. Bei dieser höheren Grenze kam es zu einer Upstaging-Rate von 10,7%. Ähnliche Studien wiesen Upstaging-Raten von 3,3% bis 27% auf. Wendet man im Gegenzug die Kriterien der vorliegenden Arbeit (Upstaging gleich Tumorstadium $\geq \text{pT2b}$) auf die genannten Vergleichsstudien an, kommt es dort zu Upstaging-Raten von 69,4% bis 87%. Unter diesen Bedingungen liegen die Upstaging-Raten dieser Studie vergleichsweise niedrig. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert bei Diagnose und dem histopathologischen Outcome. Je höher der PSA-Wert, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives Upstaging. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der aktuellen Literatur. Upgrading auf einen Gleason-Score ≥ 7 konnten wir bei 27,4% der Patienten feststellen, so dass dieses Ergebnis im gleichen Bereich wie in vergleichbaren Arbeiten lag. Abhängig davon, wie streng die Einschlusskriterien gewählt waren und welche weiteren Einflussfaktoren, wie z.B. der ethnische Hintergrund, hinzukamen variierten die Ergebnisse des Upgradings zwischen 9,4% und 64%.

Unsere Auswertung ergab einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem präoperativen PSA-Wert und dem postoperativen Gleason-Score. Ein hoher PSA-Wert bei Diagnose erhöhte die Wahrscheinlichkeit des Upgradings. Ein Zusammenhang konnte auch zwischen präoperativem Gleason-Score und postoperativem Upgrading festgestellt werden. Je höher der Gleason-Score bei Diagnose war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit des Upgradings im

Präparat der Radikalen Prostatektomie. Das präoperative Tumorstadium hatte dagegen keinen Einfluss auf das histopathologische Outcome. Dies deckt sich mit einem Großteil der aktuellen Literatur. Ein Zusammenhang von Alter bei Diagnose und histopathologischem Outcome konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden, dies wird allerdings kontrovers diskutiert. Einige Studie geben an, dass das Risiko für Upstaging bzw. Upgrading mit dem Alter steigt. Für den Aspekt der familiären Vorbelastung ergab unsere Auswertung keinen Zusammenhang von Familienanamnese und histopathologischem Outcome. Aktuell gibt es zu diesem Aspekt kaum Vergleichsliteratur. Die vorhandene Literatur unterstützt unsere Ergebnisse.

Nicht mit einbezogen werden konnte in dieser Studie, das Kriterium der prozentualen Karzinominfiltration $\leq 50\%$ pro Biopsiestanze, da diese Informationen nicht in ausreichender Anzahl erhoben werden konnten. Dies sollte in weiterführenden Studien berücksichtigt und mit einbezogen werden. Für eine bessere Vergleichbarkeit könnte auch die PSA-Dichte als weiteres Einschlusskriterium hinzugezogen werden. Ein relevantes Problem wird jedoch dadurch bedingt, dass die PSA-Dichte ein stark untersucherabhängiger Wert ist. Dies sollte bei Vergleichen im Hinterkopf behalten werden. Durch die bundesweite Erhebung der Daten durch verschiedene Urologen kann es zu Qualitätsschwankungen, wie z.B. bei den Ergebnissen der Biopsien, kommen. Um die Schwankungen möglichst gering zu halten, wurden ausschließlich Patienten mit 10 – 12 Biopsiestanzen eingeschlossen. Der Vorteil der bundesweiten Erhebung ist die gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Bevölkerung. Da aktuell weiter an molekulargenetischen Markern für das PCa geforscht wird, sollte auch dies Bestandteil zukünftiger Studien im Zusammenhang mit AS sein.

Es konnte herausgearbeitet werden, dass bei jüngeren und familiär vorbelasteten Patienten kein höheres Risiko für Upgrading oder Upstaging als bei sporadisch betroffenen Patienten oder Patienten höheren Alters besteht. Daher kann AS, mit dem gleichen Risiko für Upstaging und Upgrading, unabhängig vom Alter oder dem familiären Status angeboten werden. So lange

es unter AS jedoch noch zu derart hohen Upstaging- und Upgrading-Raten kommt, sollte die Empfehlung zu AS ausführlich mit den Patienten besprochen werden. Dabei sollte auch, nach den vorliegenden Ergebnissen dieser und vergleichbarer Studien, über die zu erwartenden Upstaging- und Upgrading-Raten aufgeklärt werden. Eine Verbesserung der Einschlusskriterien sollte Objekt weiterer Studien sein.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland das häufigste Karzinom des Mannes und steht an Platz drei der Todesursachen durch Krebserkrankungen. Die steigende Inzidenz in Deutschland (Stand 2012: 63.710 Neuerkrankungen) lässt sich u.a. durch den, seit den 1990er Jahren, zunehmenden Gebrauch des PSA-Werts als Tumormarker erklären. Mit dem PSA-Wert können bereits sehr frühe Stadien des PCa detektiert werden, so dass 76% der Prostatakarzinome in Deutschland organbegrenzt sind. Da sich in den 1990er Jahren zeigte, dass die primär kurative Therapie durch Radikale Prostatektomie oder Bestrahlung keinen nennenswerten krebsspezifischen Überlebensvorteil bringt, hat sich seit den 1990er Jahren das Konzept der AS entwickelt, um eine Übertherapie des PCa zu vermeiden.

Unter Active Surveillance werden die Patienten regelmäßig mittels PSA-Wert, digital-rektaler Untersuchung und Prostatastanzbiopsien überwacht, um frühzeitig ein Fortschreiten des Karzinoms zu detektieren und eine Therapie einzuleiten. Die gängigsten Einschlusskriterien für AS sind Gleason-Score ≤ 6 , Tumorstadium cT1c - cT2a, PSA bei Diagnose $\leq 10\text{ng/ml}$, ≤ 2 tumorinfiltrierte Stanzbiopsien, davon $\leq 50\%$ Karzinominfiltration pro Biopsiestanze.

Da es unter den bisherigen Kriterien noch oft zu Upstaging und Upgrading kommt, untersuchte diese Studie die Upstaging- und Upgrading-Rate von 1001 Patienten aus der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ die primär radikal prostatektomiert wurden und präoperativ für AS geeignet gewesen wären. Es wurde auf prädiktive Faktoren für mögliches Upgrading oder Upstaging dieser Patienten getestet. In dieser Studie wurden das Alter bei Diagnose, die Familienanamnese sowie die o.g. Einschlusskriterien, abzüglich des prozentualen Karzinomanteils pro Biopsiestanze, auf ihren prädiktiven Wert getestet. In unserem Kollektiv hatten präoperativ 582 Patienten (58,1%) das Tumorstadium cT1c und 419 Patienten (41,9%) das Tumorstadium cT2a. 746 Patienten (74,5%) hatten einen Gleason-Score von 6, 255 Patienten (25,5%) einen Gleason-Score zwischen 2 und 5. Der Anteil der sporadisch erkrankten Patienten lag bei 74,7% (n=748), der Anteil der familiär erkrankten

Patienten bei 21,7% (n=217) und der hereditär erkrankten bei 3,6% (n=36). Der mediane PSA-Wert lag bei 5,8 ng/ml bei einer Range von 0,3 – 10 ng/ml. Das mediane Alter lag bei 64,5 Jahren, bei einer Range von 37,7 – 77,2 Jahren. Mit 72,4% (n=725) hatte die Mehrzahl der Patienten nur eine karzinompositive Biopsiestanze, 27,6% der Patienten (n=276) hatten zwei karzinompositive Biopsiestanzen. Upgrading definierten wir als Gleason-Score ≥ 7 , Upstaging als Tumorstadium \geq pT2b. In unserem Kollektiv kam es bei 71,2% der Patienten zum Upstaging. Unter der Definition Upstaging \geq pT3 lag die Rate bei 10,7%. Ähnliche Studien wiesen für Upstaging \geq pT2b eine Upstaging-Rate von 69,4 – 87% und für Upstaging \geq pT3 eine Rate von 3,3% bis 27% auf. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert bei Diagnose und dem histopathologischen Outcome. Je höher der PSA-Wert, desto höher war die Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives Upstaging.

Upgrading auf einen Gleason-Score ≥ 7 wurde bei 27,4% der Patienten festgestellt, so dass diese Ergebnisse in einem ähnlichen Rahmen wie in vergleichbaren Arbeiten lagen. Abhängig davon wie streng die Einschlusskriterien gewählt waren und welche weiteren Einflussfaktoren, wie z.B. der ethnische Hintergrund, hinzukamen, variierten die Ergebnisse des Upgradings in der Literatur zwischen 9,4% und 64%. Unsere Auswertung ergab einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem präoperativen PSA-Wert sowie dem präoperativen Gleason-Score und dem postoperativen Gleason-Score. Ein hoher PSA-Wert oder Gleason-Score bei Diagnose erhöhte die Wahrscheinlichkeit des Upgradings. Je höher der PSA-Wert oder der Gleason-Score bei Diagnose waren, desto höher war die Wahrscheinlichkeit des Upgradings im Präparat der Radikalen Prostatektomie. Das präoperative Tumorstadium hatte dagegen keinen Einfluss auf das histopathologische Outcome. Ein Zusammenhang von Alter bei Diagnose bzw. Familienanamnese und histopathologischem Outcome konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie kann Active Surveillance auch jüngeren und familiär vorbelasteten Patienten angeboten werden. Es muss

jedoch gründlich über das Risiko des Upstaging und Upgrading aufgeklärt werden.

AS erfordert aufgrund der regelmäßigen Kontrollen eine hohe Patientencompliance. Das Vorgehen sollte ausführlich mit den Patienten besprochen werden. Aufgrund der aktuellen Upstaging- und Upgrading-Raten ist dringend empfohlen, die Einschlusskriterien weiter zu verbessern, um das bestmögliche Outcome der Patienten nicht zu gefährden.

6. Literaturverzeichnis

1. Robert_Koch-Institut. Krebs in Deutschland - Prostata. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile. 2015.
2. Onkologie L. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms - Version 3.1. 2014;AWMF- Register-Nummer 043/022OL.
3. Smith PH. The case for no initial treatment of localized prostate cancer. *The Urologic clinics of North America*. Nov 1990;17(4):827-834.
4. Herkommer K, Schmidt C, Gschwend JE. [Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families]. *Der Urologe. Ausg. A*. Jul 2011;50(7):813-820.
5. Ha YS, Salmasi A, Karellas M, Singer EA, Kim JH, Han M, Partin AW, Kim WJ, Lee DH, Kim IY. Increased incidence of pathologically nonorgan confined prostate cancer in African- American men eligible for active surveillance. *Urology*. Apr 2013;81(4):831-835.
6. Shavers VL, Harlan LC, Stevens JL. Racial/ethnic variation in clinical presentation, treatment, and survival among breast cancer patients under age 35. *Cancer*. Jan 1 2003;97(1):134-147.
7. Kimura T. East meets West: ethnic differences in prostate cancer epidemiology between East Asians and Caucasians. *Chinese journal of cancer*. Sep 2012;31(9):421-429.
8. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjønneland A, Johnsen NF, Overvad K, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Pischon T, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny L, Tagliabue G, Palli D, Vineis P, Tumino R, Trichopoulou A, Kassapa C, Trichopoulos D, Ardanaz E, Larrañaga N, Tormo MJ, González CA, Quirós JR, Sánchez MJ, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Berglund G, Stattin P, Hallmans G, Slimani N, Ferrari P, Rinaldi S, Riboli E. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British journal of cancer*. May 6 2008;98(9):1574-1581.
9. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *Journal of the National Cancer Institute*. Nov 4 1998;90(21):1637-1647.
10. 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. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *The New England journal of medicine*. Jan 12 2012;366(2):141-149.
11. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Grönberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein MJ, Bova GS, Guo H, Bujnovszky P, Nusskern DR, Damber JE, Bergh A, Emanuelsson M, Kallioniemi OP, Walker-Daniels J, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Meyers DA, Walsh PC, Collins FS, Trent JM, Isaacs WB. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science (New York, N.Y.)*. Nov 22 1996;274(5291):1371-1374.
12. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G, Latil A, Millasseau P, Mellah I, Cohen N, Blanché-Chantelot C, Demenais F, Teillac P, Le Duc A, de Petriconi R, Hautmann R, Chumakov I, Bachner L, Maitland NJ, Lidereau R, Vogel W, Fournier G, Mangin P, Cussenot O. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *American journal of human genetics*. Jun 1998;62(6):1416-1424.
13. Xu J, Meyers DA, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, Ewing C, Wilkens E, Bujnovszky P, Bova GS, Walsh P, Isaacs W, Schleutker J, Matikainen M, Tammela T, Visakorpi T, Kallioniemi OP, Berry R, Schaid D, French A, McDonnell S, Schroeder J, Blute M, Thibodeau S, Grönberg H, Emanuelsson M, Damber JE, Bergh A, Jonsson BA, Smith J, Bailey-Wilson J, Carpten J, Stephan D, Gillanders E, Amundson I, Kainu

- T, Freas-Lutz D, Baffoe-Bonnie A, Van Aucken A, Sood R, Collins F, Brownstein M, Trent J. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nature genetics*. Oct 1998;20(2):175-179.
14. Hemminki K, Sundquist J, Bermejo JL. How common is familial cancer? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Jan 2008;19(1): 163-167.
 15. Freedman RA, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. Aug 2013;22 Suppl 2:S176-179.
 16. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *The New England journal of medicine*. May 27 2004;350(22):2239-2246.
 17. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *Journal of the National Cancer Institute*. Sep 15 2004;96(18): 1358-1367.
 18. Hoda MR, Schumann A, Fornara P. Aktuelle Aspekte der Hormontherapie beim Prostatakarzinom. *Der Onkologe*. 2012;18(11):1039-1048.
 19. Chun FK, Becker A, Kluth LA, Seiler D, Schnell D, Fisch M, Graefen M, Weissbach L. [Patterns of care of patients with localized prostate cancer in Germany: a health care study with focus on active surveillance]. *Der Urologe. Aug. A*. Jan 2015;54(1):6-13.
 20. Iremashvili V, Manoharan M, Rosenberg DL, Acosta K, Soloway MS. Pathological findings at radical prostatectomy in patients initially managed by active surveillance: a comparative analysis. *The Prostate*. Oct 1 2012;72(14):1573-1579.
 21. Müller G, Bonkat G, Rieken M, Wyler SF, Bubendorf L, Püschel H, Gasser TC, Bachmann A, Rentsch CA. Potential consequences of low biopsy core number in selection of patients with prostate cancer for current active surveillance protocols. *Urology*. Apr 2013;81(4): 837-842.
 22. Conti SL, Dall'era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *The Journal of urology*. Apr 2009;181(4):1628-1633; discussion 1633-1624.
 23. Suardi N, Briganti A, Gallina A, Salonia A, Karakiewicz PI, Capitanio U, Freschi M, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. Testing the most stringent criteria for selection of candidates for active surveillance in patients with low-risk prostate cancer. *BJU international*. Jun 2010;105(11):1548-1552.
 24. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent- update 2013. *European urology*. Jan 2014;65(1):124-137.
 25. Koerber F, Waidelich R, Stollenwerk B, Rogowski W. The cost-utility of open prostatectomy compared with active surveillance in early localised prostate cancer. *BMC health services research*. 2014;14:163.
 26. McGuire BB, Helfand BT, Kundu S, Hu Q, Banks JA, Cooper P, Catalona WJ. Association of prostate cancer risk alleles with unfavourable pathological characteristics in potential candidates for active surveillance. *BJU international*. Aug 2012;110(3):338-343.
 27. Helfand BT, Loeb S, Kan D, Catalona WJ. Number of prostate cancer risk alleles may identify possibly 'insignificant' disease. *BJU international*. Dec 2010;106(11):1602-1606.
 28. Camp NJ, Farnham JM, Wong J, Christensen GB, Thomas A, Cannon-Albright LA. Replication of the 10q11 and Xp11 prostate cancer risk variants: results from a Utah pedigree-based study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. Apr 2009;18(4):1290-1294.
 29. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology*. Sep 1993;150(3):797-802.
 30. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery- - what we have learned and where we are going. *The Journal of urology*. Aug 1999;162(2): 293-306.

31. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *The New England journal of medicine*. Oct 8 1987;317(15):909-916.
32. Stephan C, Jung K, Brux B, Lein M, Sinha P, Schnorr D, Loening SA. ACT-PSA and complexed PSA elimination kinetics in serum after radical retropubic prostatectomy: proof of new complex forming of PSA after release into circulation. *Urology*. Apr 2000;55(4): 560-563.
33. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *The Journal of urology*. Mar 1992;147(3 Pt 2):815-816
34. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology*. Feb 2016;40(2):244-252
35. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. Sep 2005;29(9):1228-1242.
36. Smaldone MC, Cowan JE, Carroll PR, Davies BJ. Eligibility for active surveillance and pathological outcomes for men undergoing radical prostatectomy in a large, community based cohort. *The Journal of urology*. Jan 2010;183(1):138-143.
37. El Hajj A, Ploussard G, de la Taille A, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, Salomon L. Analysis of outcomes after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (PRIAS). *BJU international*. Jan 2013;111(1):53-59.
38. Tosoian JJ, John Bull E, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Partin AW, Walsh PC, Carter HB. Pathological outcomes in men with low risk and very low risk prostate cancer: implications on the practice of active surveillance. *The Journal of urology*. Oct 2013;190(4):1218-1222.
39. Wong LM, Johnston R, Sharma N, Shah NC, Warren AY, Neal DE. General application of the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidance for active surveillance for men with prostate cancer is not appropriate in unscreened populations. *BJU international*. Jul 2012;110(1):24-27.
40. O'Brien D, Loeb S, Carvalhal GF, McGuire BB, Kan D, Hofer MD, Casey JT, Helfand BT, Catalona WJ. Delay of surgery in men with low risk prostate cancer. *The Journal of urology*. Jun 2011;185(6):2143-2147.
41. Matthew Andrews J, Ashfield JE, Morse M, Whelan TF. Five-year follow-up of active surveillance for prostate cancer: A Canadian community-based urological experience. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. Nov 2014;8(11-12):E768-774.
42. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, Bjartell A, van der Schoot DK, Cornel EB, Conti GN, Boevé ER, Staerman F, Vis-Maters JJ, Vergunst H, Jaspars JJ, Strölin P, van Muilekom E, Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *European urology*. Apr 2013;63(4): 597-603.
43. Russo GI, Cimino S, Castelli T, Favilla V, Urzi D, Veroux M, Madonia M, Morgia G. Percentage of cancer involvement in positive cores can predict unfavorable disease in men with low-risk prostate cancer but eligible for the prostate cancer international: active surveillance criteria. *Urologic oncology*. Apr 2014;32(3):291-296.
44. Kim TH, Jeon HG, Choo SH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, Lee HM. Pathological upgrading and upstaging of patients eligible for active surveillance according to currently used protocols. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. Apr 2014;21(4):377-381.
45. Vellekoop A, Loeb S, Folkvaljon Y, Stattin P. Population based study of predictors of adverse pathology among candidates for active surveillance with Gleason 6 prostate cancer. *The Journal of urology*. Feb 2014;191(2):350-357.
46. Kane CJ, Im R, Amling CL, Presti JC Jr, Aronson WJ, Terris MK, Freedland SJ; SEARCH Database Study Group. Outcomes after radical prostatectomy among men who are candidates for active surveillance: results from the SEARCH database. *Urology*. Sep 2010;76(3):695-700.

47. Mufarrij P, Sankin A, Godoy G, Lepor H. Pathologic outcomes of candidates for active surveillance undergoing radical prostatectomy. *Urology*. Sep 2010;76(3):689-692.
48. Hong SK, Eastham JA, Fine SW. Localization of higher grade tumor foci in potential candidates for active surveillance who opt for radical prostatectomy. *Prostate international*. 2013;1(4):152-157.
49. Truong M, Slezak JA, Lin CP, Iremashvili V, Sado M, Razmaria AA, Levenson G, Soloway MS, Eggener SE, Abel EJ, Downs TM, Jarrard DF. Development and multi-institutional validation of an upgrading risk tool for Gleason 6 prostate cancer. *Cancer*. Nov 15 2013;119(22):3992-4002.
50. Beauval JB, Ploussard G, Soulié M, Pfister C, Van Agt S, Vincendeau S, Larue S, Rigaud J, Gaschignard N, Rouprêt M, Drouin S, Peyromaure M, Long JA, Iborra F, Vallancien G, Rozet F, Salomon L; Members of Committee of Cancerology of the French Association of Urology (CCAFU). Pathologic findings in radical prostatectomy specimens from patients eligible for active surveillance with highly selective criteria: a multicenter study. *Urology*. Sep 2012;80(3):656-660.
51. Busch J, Magheli A, Leva N, Ferrari M, Kramer J, Klopff C, Kempkensteffen C, Miller K, Brooks JD, Gonzalgo ML. Higher rates of upgrading and upstaging in older patients undergoing radical prostatectomy and qualifying for active surveillance. *BJU international*. Oct 2014;114(4):517-521.
52. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age at diagnosis and age at death in familial prostate cancer. *The oncologist*. Dec 2009;14(12):1209-1217.
53. Hemminki K, Czene K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer*. Sep 15 2002;95(6):1346-1353.
54. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H. Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Feb 1999;35(2):272-277.
55. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kereakoglow S, Brachtel EF, Schapira L, Come SE, Winer EP, Partridge AH. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. Feb 2012;131(3): 1061-1066.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Für die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Abteilung durchführen zu können, möchte ich an erster Stelle einen großen Dank an Herrn Univ.-Prof. Dr. med. J. E. Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, richten.

Einen besonders großen Dank möchte ich meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. K. Herkommer MBA aussprechen. Sie hat mich unter anderem durch ihre fachliche Kompetenz und stets konstruktive Kritik beeindruckt und gefordert. Dafür gilt ihr mein tiefster Respekt. Ich danke ihr für ihre hervorragende Betreuung, die vielen zielführenden Diskussionen, ihre Geduld und motivierenden Worte mit denen sie mich in jeder Phase dieser Dissertation begleitet hat.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Prof. Dr. M. Kron für die fachkundige Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein herzlicher Dank richtet sich an Frau H. Schulwitz, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand bei organisatorischen Problemen und Stolpersteinen in der EDV und Statistik und die immer ein aufmunterndes Wort für mich übrig hatte.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei den Patienten und ihren behandelnden Urologen die uns ihre Daten zur Verfügung gestellt haben und ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Mann und meinen Freunden bedanken, die mir auch in schwierigen Phasen beigestanden und mich unermüdlich wiederaufgebaut haben.

Vielen Dank!