

Prävalenz und Prädiktoren für Upgrading und Upstaging bei Männern mit Low-Risk und Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom unter besonderer Berücksichtigung der onkologischen Familienanamnese

Nikola Viktoria Maier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer
2. Priv. -Doz. Dr. Simon Heidegger

Die Dissertation wurde am 23.09.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät der Medizin am 21.02.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Fragestellung.....	13
2 Material und Methodik	14
2.1 Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“	14
2.2 Kollektiv dieser Studie	16
2.3 Risikogruppeneinteilung	16
2.4 Parameter dieser Studie.....	17
2.4.1 Präoperative Parameter.....	17
2.4.2 Onkologische Familien- und Eigenanamnese.....	22
2.4.3 Postoperative Parameter	24
2.5 Postoperatives Upgrading und Upstaging	26
2.6 Statistische Analyse.....	26
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Präoperative Parameter.....	28
3.2 Onkologische Familien- und Eigenanamnese	29
3.3 Postoperative Parameter	30
3.4 Prädiktoren für postoperatives Upgrading und Upstaging bei Low-Risk Prostatakarzinom.....	33
3.4.1 Upgrading bei Low-Risk Prostatakarzinom	33
3.4.2 Upstaging bei Low-Risk Prostatakarzinom	34
3.5 Prädiktoren für postoperatives Upgrading und Upstaging bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score ≤ 6 ...	35
3.5.1 Upgrading bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score ≤ 6	35
3.5.2 Upstaging bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score ≤ 6	36
3.6 Prädiktoren für postoperatives Upgrading und Upstaging bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a	37
3.6.1 Upgrading bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a.....	37

3.6.2	Upstaging bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a	38
3.7	Prädiktoren für postoperatives Upgrading und Upstaging in der gesamten Studienpopulation	39
3.7.1	Upgrading in der gesamten Studienpopulation	39
3.7.2	Upstaging in der gesamten Studienpopulation	40
3.8	Prädiktoren für postoperatives Upgrading von Low- oder Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score ≤ 6 zu Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a	41
4	Diskussion	42
5	Zusammenfassung.....	55
6	Quellenverzeichnis.....	59
7	Publikationen.....	64
8	Danksagung.....	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Johns Hopkins Kriterien für die Erkennung von hereditärem Prostatakarzinom.....	22
Abbildung 2: Studienpopulation – bestehend aus LR-, FIR 6- und FIR 7a-PCa-Patienten und deren prozentuale Verteilung	27
Abbildung 3: Prävalenz von postoperativem Upgrading je nach Risikogruppe	31
Abbildung 4: Prävalenz von postoperativem Upstaging je nach Risikogruppe.....	31
Abbildung 5: Prävalenz von Adverse Pathology und Schnittmenge von Upgrading und Upstaging je nach Risikogruppe	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prostatakarzinom Tumorstadien der TNM Klassifikation der UICC 2002	19
Tabelle 2: Präoperative Parameter der Studienpopulation.....	29
Tabelle 3: Onkologische Familien- und Eigenanamnese	30
Tabelle 4: Postoperative Parameter.....	31
Tabelle 5: Prädiktoren für postoperatives Upgrading bei Low-Risk Prostatakarzinom.....	34
Tabelle 6: Prädiktoren für postoperatives Upstaging bei Low-Risk Prostatakarzinom.....	35
Tabelle 7: Prädiktoren für postoperatives Upgrading bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score ≤ 6	36
Tabelle 8: Prädiktoren für postoperatives Upstaging bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score ≤ 6	37
Tabelle 9: Prädiktoren für postoperatives Upgrading bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a.....	38
Tabelle 10: Prädiktoren für postoperatives Upstaging bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a.....	39
Tabelle 11: Prädiktoren für postoperatives Upgrading in der gesamten Studienpopulation.....	40
Tabelle 12: Prädiktoren für postoperatives Upstaging in der gesamten Studienpopulation.....	41
Tabelle 13: Prädiktoren für postoperatives Upgrading von Gleason-Score ≤ 6 zu Gleason-Score 7a.....	42

Abkürzungsverzeichnis

AUA	American Urological Association
AS	Active Surveillance
cT	klinisches Tumorstadium
DRU	digital-rektale Untersuchung
FIR	Favorable-Intermediate-Risk
FIR 6	Favorable-Intermediate-Risk mit Gleason-Score ≤ 6 ($\leq 3 + \leq 3$)
FIR 7a	Favorable-Intermediate-Risk mit Gleason-Score 7a (3 + 4)
IR	Intermediate-Risk
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall
LR	Low-Risk
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCa	Prostatakarzinom
PSA	prostataspezifisches Antigen
Ref.	Referenz
RP	radikale Prostatovesikulektomie
SAS	Statistical Analysis Systems
SD	Standardabweichung
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

In Deutschland erkranken jährlich ca. 65.000 Männer an einem Prostatakarzinom (PCa). Mit 24,6 % aller Krebsneuerkrankungen ist das PCa die mit Abstand häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland, gefolgt von Lungenkrebs mit 13,3 % und Darmkrebs mit 12,8 % (der nicht-melanotische Hautkrebs wird aufgrund der geringen Krebssterblichkeit in allen internationalen Krebsstatistiken vernachlässigt). Die altersstandardisierte Erkrankungsrate des PCa ist seit der Einführung der Früherkennung mittels Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) in den 1990er-Jahren bis Anfang der 2000er-Jahre stetig angestiegen. Zwischen 2011 und 2014 war sie leicht rückläufig, seitdem blieb sie weitestgehend konstant. Die altersstandardisierte Sterberate des PCa ist bis etwa 2007 stetig gefallen, seitdem ist sie konstant geblieben. Das PCa ist mit 12,0 % die zweithäufigste Krebstodesursache nach dem Lungenkrebs mit 22,8 %, gefolgt von Darmkrebs mit 10,8 %. Das PCa steht mit einer sehr hohen 5-Jahres-Überlebensrate von 89 % in Deutschland an 3. Stelle der Überlebensraten nicht kutaner Krebsarten. Einer von acht Männern erkrankt an PCa (Lebenszeitrisiko 12,1 %), einer von 30 Männern verstirbt daran (Lebenszeitrisiko von 3,3 %). (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2021)

Die Ätiologie des PCa ist bis heute weitestgehend ungeklärt. Ein hohes Alter ist bei einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 71 Jahren der wichtigste gesicherte Risikofaktor für das Auftreten eines PCa. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines PCa haben außerdem Männer mit einer positiven Familienanamnese für PCa, mit für PCa begünstigenden Mutationen, Männer schwarzafrikanischer Herkunft und Männer mit ungesundem Lebensstil. (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2021)

Das PCa hat mit 22,6 % den höchsten Anteil an familiärer Häufung (mindestens ein Verwandter ersten Grades, der an PCa erkrankt ist: Vater/Bruder/Sohn), gefolgt von Brust- und Darmkrebs mit 13,6 % bzw. 12,8 %. Von einer hereditären Form des PCa sind ca. 2,6 % der Patienten betroffen. (Hemminki et al. 2008, Herkommer et al. 2011) Um die Definition eines hereditären PCa nach Carter zu erfüllen, muss

zusätzlich zur familiären Häufung mindestens eines der folgenden Johns Hopkins Kriterien zur Heredität erfüllt sein:

(1) Drei oder mehr an PCa erkrankte Familienmitglieder der Kernfamilie

z. B.: Patient + zwei Brüder
oder Patient + Vater + Bruder

(2) An PCa erkrankte Familienmitglieder in drei aufeinander folgenden Generationen der väterlichen oder mütterlichen Linie

z. B.: Patient + Vater/Onkel väterlicherseits + Großvater väterlicherseits
oder Patient + Onkel mütterlicherseits + Großvater mütterlicherseits

(3) Zwei oder mehr besonders jung an PCa erkrankte Familienmitglieder ersten Grades (≤ 55 Jahre alt)

z. B.: Patient + Vater/Bruder waren bei Diagnose eines PCa ≤ 55 Jahre alt

(Carter et al. 1993)

Das familiäre Risiko hängt vom Verwandtschaftsgrad, dem Diagnosealter betroffener Familienmitglieder und der Anzahl der betroffenen Familienmitglieder ab. Männer mit erkranktem Vater haben ein 2,5-faches und Männer mit erkranktem Bruder ein 3,4-faches Risiko selbst an einem PCa zu erkranken. Erkrankt ein erstgradig Verwandter vor dem 60. Lebensjahr, so erhöht sich das eigene Risiko an PCa zu erkranken um das 4,3-Fache. (Johns und Houlston 2003) Sind sowohl Vater als auch Bruder betroffen, besteht ein 6,2-faches Risiko. Sind zwei Brüder betroffen ist das Risiko 7,2-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung (Bratt et al. 2016). Auch der Krankheitsverlauf bei Familienangehörigen kann das eigene Risiko, an einem PCa zu erkranken, beeinflussen. Ist ein Familienangehöriger an einem PCa verstorben, erhöht sich das eigene Risiko an PCa zu erkranken zusätzlich. (Albright et al. 2017)

Die meisten familiären Häufungen können durch eine Kombination aus polygenetischen Mutationen mit geringer oder mittlerer Penetranz und dem Einfluss von Umweltfaktoren wie Infektionen oder Inflammationen erklärt werden. Nur etwa 5 % aller PCa resultieren aus autosomal dominant vererbten Mutationen mit hoher Penetranz. Häufig sind Mutationen der DNA-Reparaturgene wie z. B. BRCA1/2, MSH2, ATM oder CHECK2. Auch Mutationen in Transkriptionsfaktoren wie z. B. HOXB13 sind bekannt. (Tan et al. 2018)

Die deutsche S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt eine PCa-Früherkennungsuntersuchung ab dem 45. Lebensjahr. Der Beginn der Früherkennungsuntersuchung soll jedoch immer eine an den Patienten angepasste individuelle Entscheidung sein, sodass bei Wunsch oder vorhandenen Risikofaktoren bereits früher begonnen werden kann. Das Angebot zur urologischen Krebs-Früherkennungsuntersuchung der gesetzlichen Krankenversicherungen beinhaltet einmal jährlich eine Tastuntersuchung der Prostata (digital-rektale Untersuchung = DRU) und der inguinalen Lymphknoten, eine Untersuchung des äußeren Genitales sowie eine Anamnese zum Gesundheitszustand. Die Bestimmung des PSA-Wertes aus Blutproben kann als sogenannte individuelle Gesundheitsleistung zusätzlich in Anspruch genommen werden. Zuvor sollen Patienten ausführlich über Vor- und Nachteile sowie Interpretation des Ergebnisses und Risiko einer Überdiagnostik oder Übertherapie informiert werden. Der Patient soll hierdurch in die Lage versetzt werden, die Entscheidung für oder gegen eine Früherkennungsuntersuchung selbst treffen zu können. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Ein erhöhter oder rasch ansteigender PSA-Wert im Blutserum kann auf ein PCa hindeuten, aber auch eine benigne Prostatahyperplasie, eine Prostatitis oder mechanische Manipulationen an der Prostata können zu einem erhöhten PSA-Wert führen. Die Dynamik des PSA-Wert-Verlaufs, die Relation zur Prostatagröße und zum Alter des Patienten helfen bei der Interpretation. Die Bestimmung des PSA-Wertes kann sowohl der Früherkennung eines PCa als auch der Nachsorge und der Detektion eines eventuellen Tumorrezidivs dienen. (Pannek und Brands 2000)

Früherkennungsuntersuchungen ermöglichen es, ein PCa in einem frühen, noch nicht symptomatischen, lokal begrenzten, nicht metastasierten und gut therapierbaren Stadium zu diagnostizieren. Bei einer auffälligen DRU oder einem auch in einer Kontrolle auffälligen PSA-Wert sollte eine Prostatabiopsie durchgeführt werden. Bei dieser werden mehrere Gewebe-Stanzzyylinder ultraschallgesteuert aus der Prostata entnommen. Neben einer systematischen Biopsie, bei der zehn bis zwölf Stanzzyylinder nach einem festen Schema entnommen werden, können zusätzlich gezielt Stanzzyylinder aus Regionen mit auffälligen Befunden in der DRU, dem Ultraschall oder einer Magnetresonanztomographie entnommen werden (= Targetbiopsie). Anhand der gewonnenen Präparate können

Pathologinnen/Pathologen unter anderem die Tumordifferenzierung des PCa mithilfe des Gleason-Scores angeben. Die Ausdehnung des PCa wird klinisch mithilfe der DRU bestimmt und als Tumorstadium angegeben (Definition Gleason-Score und Tumorstadium siehe 2.4.1 Präoperative Parameter). Gleason-Score, Tumorstadium und die Höhe des PSA-Wertes sind bei der Therapiewahl von entscheidender Bedeutung. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Organbegrenzte PCa können lokal kurativ therapiert werden. Die am häufigsten angewandten Therapien sind die radikale Prostatovesikulektomie (RP) mit oder ohne Lymphadenektomie und die Bestrahlung als Brachytherapie oder perkutan. Die Auswahl der Therapie sollte aufgrund von möglichen schwerwiegenden Komplikationen erst nach einer genauen Evaluation der onkologischen Situation, der Begleiterkrankungen und des Patientenwunsches erfolgen. Die Komplikationsraten sind bei beiden Therapiemöglichkeiten durch stetige Weiterentwicklung der verwendeten Technik in den letzten Jahrzehnten deutlich zurückgegangen. Die häufigsten unerwünschten Folgen beider Therapien sind die Harninkontinenz und die erektile Dysfunktion. (Michel et al. 2016)

Bei der RP werden die Prostata und die Samenbläschen entfernt und anschließend der abgesetzte Blasen Hals mit der Harnröhre anastomosiert. Bei der Lymphadenektomie werden die Lymphknoten der Fossa obturatoria sowie die Lymphknoten medial der Arteria iliaca externa entfernt. Bei Patienten mit sehr niedrigem Progressionsrisiko (cT1c, PSA < 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. Für den operativen Zugang gibt es mehrere Möglichkeiten. Die RP kann retropubisch oder perineal, offen, laparoskopisch oder roboterassistiert erfolgen. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Das Risiko einer postoperativen erektilen Dysfunktion hängt stark von der präoperativen erektilen Funktion ab. Von für Geschlechtsverkehr nicht ausreichenden Erektionen berichten 75 % der radikal prostatektomierten Patienten 5 Jahre nach Operation. (Resnick et al. 2013) Patienten mit präoperativ guter erektiler Funktion berichteten 48 Monate postoperativ zu 0–51 % von einer ungenügenden erektilen Funktion (Kilminster et al. 2012).

Durch nervenerhaltende Operationsverfahren wird das Risiko einer postoperativen erektilen Dysfunktion weitmöglichst gesenkt und somit die Lebensqualität der

Patienten erhalten. Hierbei werden die Nn. erigentes, die dorsolateral der Prostata verlaufen ein- oder beidseitig geschont. Das Verfahren eignet sich aufgrund der häufigen Infiltration der Perineuralscheiden nur für PCa mit niedrigem Progressionsrisiko. Außerdem sollten präoperativ der Patientenwunsch und seine erektile Funktion genau evaluiert werden. (Michel et al. 2003) Das Risiko einer persistierenden Harninkontinenz liegt bei ca. 10 % (Asimakopoulos et al. 2019). Weitere unerwünschte Nebenwirkungen der Operation sind therapierelevante Blutungen (1–11,5 %), Lymphozelen (1,0–3,0 %), Blasenhalsostruktionen (0,5–14,6 %) und Urin-Leckage bzw. Fisteln (0,3–15,4 %). Insgesamt liegt die perioperative Mortalitätsrate bei 0–2,1 %. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Strahlentherapeutisch stehen die perkutane Bestrahlung und die intraprostatistische Brachytherapie zur Verfügung. Bei diesen Therapiemöglichkeiten treten die unerwünschten Nebenwirkungen, anders als nach einer Operation, nicht immer sofort, sondern mit Verzögerung auf. Wichtige Nebenwirkungen sind auch hier die erektile Dysfunktion mit 16–45 % (Grills et al. 2004) und die dauerhafte Harninkontinenz mit 5–10 %. Da die Bestrahlung immer auch das umliegende Gewebe trifft, können weitere unerwünschte Nebenwirkungen wie Entzündungen der Haut und der Nachbarorgane Darm und Harnblase mit Schmerzen, Blutungen und Diarrhoe entstehen. In ca. 5–50 % resultieren bleibende Harnröhrenstrikturen, in ca. 5–10 % kommt es zu anhaltenden Darmproblemen. (Laibach-Kühner 2020)

Daneben stehen verschiedene fokale Therapien zur Verfügung. Diese sind minimalinvasive Verfahren, bei denen nur der von PCa betroffene Teil der Drüse behandelt wird. Die deutsche S3-Leitlinie Prostatakarzinom stuft die Datenlage zu den verschiedenen fokalen Therapien jedoch als ungenügend ein. Bei nicht lokal begrenztem PCa stehen neben der Operation und der Radiatio auch hormonablative Therapien und Chemotherapien zur Verfügung. Häufig werden mehrere Methoden als Kombinationstherapie eingesetzt. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Der Erkrankungsverlauf bei lokal begrenztem PCa kann sehr unterschiedlich sein. Die Einteilung in Risikogruppen mittels PSA-Wert, Gleason-Score und Tumorstadium gibt eine Orientierung, wie aggressiv der Tumor und wie hoch das Progressionsrisiko ist. Es wird zwischen Low-Risk (LR – deutsch: niedrig Risiko), Intermediate-Risk (IR – deutsch: mittleres Risiko) und High-Risk (deutsch: hoch Risiko) unterschieden. Das LR-PCa und einige IR-PCa wachsen häufig langsam und wenig aggressiv. Das

Risiko einer Progression sowie einer Metastasierung der PCa ist gering, sodass sie unter Umständen auch ohne aktive Therapie nie symptomatisch werden. Diese Karzinome werden als klinisch nicht signifikant bezeichnet. In den 1950er-Jahren stieg der Anteil dieser nicht signifikanten PCa im Verhältnis zu allen PCa an. Damals etablierte sich die transurethrale Resektion der Prostata beim benignen Prostatasyndrom. Im resezierten Gewebe wurde bei ca. 10 % der Patienten ein inzidentelles PCa diagnostiziert. Die meisten dieser Karzinome hatten eine gute Differenzierung und eine geringe Tumorausdehnung, sodass ihr Risiko als niedrig angesehen und sie häufig als nicht therapiebedürftig eingestuft wurden. In den 1990er-Jahren etablierte sich die Früherkennungsuntersuchung mittels PSA-Wert-Bestimmung. Als Folge stieg die Anzahl der diagnostizierten LR-PCa. Diese wurden meist mittels RP oder Radiatio therapiert und die oben genannten therapieassoziierten Nebenwirkungen wie Harninkontinenz und erektile Dysfunktion in Kauf genommen, welche sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken können. 2012 wurden, basierend auf den Ergebnissen einer großen US-amerikanischen Krebscreening Studie, Empfehlungen gegen eine Früherkennungsuntersuchung mittels PSA-Wert-Bestimmung ausgesprochen, da das Risiko einer Überdiagnostik und Übertherapie ihren Nutzen übersteigen würde. Diese Empfehlungen führten zu einer Reduktion von Überdiagnostik und Übertherapie aber auch zu einem Anstieg der Diagnosen im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium. (Klotz 2017)

Die Active Surveillance (AS – deutsch: aktive Überwachung) ist ein Lösungsansatz um einerseits Überdiagnostik und Übertherapie bei der Durchführung von Früherkennungsuntersuchungen mit einhergehenden Nebenwirkungen und andererseits die Gefahr späterer Diagnosestellung in fortgeschrittenen, eventuell nicht mehr kurativ therapierbaren Stadien zu reduzieren. Bei der Strategie der AS wird eine aktive Therapie bis zu dem Zeitpunkt hinausgezögert, an dem ein Progress beobachtet wird oder der Patient eine definitive Therapie wünscht. Im Idealfall bedeutet dies eine lebenslange Überwachung des PCa ohne nebenwirkungsreiche kurative Therapie. Das Ziel dieser Strategie ist es, Übertherapien und therapiebedingte Nebenwirkungen zu minimieren und die Lebensqualität zu erhalten. Das Überleben der Patienten soll dabei nicht negativ beeinflusst werden. (Erne et al. 2019) Insgesamt senkt die AS die Anzahl an benötigten aktiven Therapien pro verhindertem Tod durch PCa (Klotz 2017).

Zusammenfassend ist das Ziel der AS-Strategie: PCa-Patienten so spät wie möglich zu therapieren bzw. möglichst vielen Patienten eine Therapie komplett zu ersparen. Gleichzeitig sollen fortschreitende Tumoren so früh wie möglich erkannt werden, sodass der betroffene Patient noch zuverlässig heilbar ist. (Stöckle 2017)

Ein mögliches Problem der AS ist, dass Patienten unter dieser Therapie aufgrund der Vorstellung, bösartige Zellen wie eine „tickende Zeitbombe“ in sich zu tragen und der Ungewissheit, die mit den regelmäßigen Kontrollen einhergeht, einer psychischen Belastung ausgesetzt werden. Des Weiteren könnte der optimale Zeitpunkt der aktiven Therapie verpasst werden und somit ein initial heilbarer Tumor metastasieren oder lokal fortschreiten, sodass eine Heilung nicht mehr möglich ist. (Xu et al. 2012)

Die Selektion der für AS geeigneten Patienten ist von enormer Wichtigkeit. Das Ziel ist es, Patienten die aktuell nicht von einer aktiven Therapie profitieren, zu detektieren und der AS zuzuführen. Welche Patienten und Tumorcharakteristika für die AS geeignet sind, ist Bestandteil der aktuellen Debatte. Verschiedene Studien und Leitlinien verwenden unterschiedliche Einschlusskriterien für die AS. Ein niedriger Gleason-Score, niedriger PSA-Wert und ein niedriges klinisches Tumorstadium werden von beinahe allen Empfehlungen gefordert. Weitere Kriterien für den Einschluss können unter anderem eine Mindestanzahl an entnommenen Stanzzyllindern, eine Höchstanzahl an positiven Stanzzyllindern oder ein Höchstanteil an PCa-Gewebe der einzelnen Stanzzyylinder sein. (Witherspoon et al. 2020) Von der deutschen S3-Leitlinie Prostatakarzinom wird eine AS-Strategie für Patienten in der niedrigsten Risikogruppe empfohlen. Folgende Kriterien müssen erfüllt sein: PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 6 , Tumorstadium cT1–cT2a, Tumorgewebe in ≤ 2 Stanzzyllindern (bei leitliniengerechter Entnahme von 10–12 Stanzzyllindern), ≤ 50 % Tumorgewebe pro Stanzzyylinder. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021) Weitere Kriterien für die Entscheidung für oder gegen eine AS, könnten die Berücksichtigung der Lebenserwartung, eine schwarzafrikanische Herkunft, eine positive oder letale Familienanamnese für PCa, die persönliche Einstellung sowie die Erfahrungen des Patienten und daraus resultierende Präferenzen sein.

Auch für den Ablauf der AS gibt es unterschiedliche Empfehlungen. Wichtig ist, Patienten mit einem Progress sowie Patienten mit initial falsch zu niedrig klassifiziertem PCa zu identifizieren und ihnen eine definitive Therapie zukommen zu lassen. Die deutsche S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt innerhalb der ersten

beiden Jahre Kontrollen mittels PSA-Wert und DRU im 3-Monats-Rhythmus durchzuführen. Bei stabilem Verlauf kann das Intervall auf sechs Monate verlängert werden. Des Weiteren sollen regelmäßige Re-Biopsien vorgenommen werden. Diese werden zunächst nach sechs bzw. zwölf Monaten durchgeführt und das Intervall bei stabilem Verlauf auf bis zu drei Jahre verlängert. Die AS soll beendet werden, sobald der Patient dies wünscht, die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt werden oder die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre sinkt. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021) Andere Protokolle empfehlen teilweise andere Intervalle: PSA und DRU Kontrollen sollen in 3-, 6- oder 12- Monatsabständen durchgeführt werden. Re-Biopsien werden meist ähnlich wie in der deutschen Leitlinie alle 6-12 Monate empfohlen, mit der Möglichkeit einer Intervallverlängerung bei stabilem Verlauf. Einige Protokolle betrachten auch Parameter aus der Bildgebung. Auch über Kriterien, die zum Abbruch der AS und Einleiten einer aktiven Therapie führen, besteht kein Konsens. (Witherspoon et al. 2020)

Durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien sollen Patienten, die nicht für eine AS-Strategie geeignet sind, frühzeitig erkannt werden. Besonders zu beachten sind Patienten, die bei Diagnosestellung falsch zu niedrig klassifiziert werden, tatsächlich aber an einem Karzinom mit höherem Risiko erkrankt sind. Bei diesen könnte durch das abwartende Vorgehen bei der AS, eine verspätete definitive Therapie resultieren und die Chance zur Heilung verpasst werden (Morlacco et al. 2017). Der Anteil an initial falsch zu niedrig klassifizierten PCa kann gut an primär radikal prostatektomierten Patienten untersucht werden. Hierzu wird der Gleason-Score der Prostatabiopsie und das klinische Tumorstadium mit dem postoperativen histopathologischen Befund nach Aufarbeitung der gesamten Prostata verglichen. Wird postoperativ ein höherer Gleason-Score gefunden, spricht man von Upgrading, wird ein höheres Tumorstadium gefunden von Upstaging. Upgrading und Upstaging sind in bisherigen Studien nicht einheitlich definiert. Upgrading wird meistens als ein postoperativer Anstieg des Gleason-Scores auf 7a oder 7b definiert. Upstaging wird meistens als prostatakapselüberschreitendes Wachstum, also ein postoperatives Tumorstadium \geq pT3a oder das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (pN1) bezeichnet (Definition Gleason-Score und Tumorstadium siehe 2.4.1 Präoperative Parameter).

Eine Therapieentscheidung auf der Grundlage falscher Annahmen bezüglich des Gleason-Scores oder des Tumorstadiums kann vor allem bei Patienten, die sich für eine AS entscheiden, mit einem schlechteren Outcome einhergehen. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte versuchen daher ihre Methodik stetig zu verbessern. Auf dem Fachgebiet der Urologie können mithilfe von bildgebenden Verfahren und Fusionsbiopsien die Gewebeproben möglichst gezielt aus auffälligen Regionen entnommen werden. Hierdurch konnte auch die Rate an Upgrading reduziert werden. (Ahdoot et al. 2020)

Auf dem Fachgebiet der Pathologie wurden in den letzten Jahren mehrere Updates zum Vorgehen bei der Bestimmung des Gleason-Scores veröffentlicht. Außerdem finden regelmäßige Schulungen statt, um eine Interobservervariabilität bei der Beurteilung durch verschiedene Pathologinnen/Pathologen zu reduzieren und eine höhere Übereinstimmung der Befunde von Prostatabiopsiepräparat und Prostatektomiepräparat zu erzielen. (Epstein et al. 2005, Epstein et al. 2016)

In bisherigen Studien wurden Upgrading und Upstaging häufig gemeinsam betrachtet und dann als Adverse Pathology (deutsch: ungünstigere Pathologie) bezeichnet. Die beobachtete Rate an Adverse Pathology hing stark von den angewandten Risikokriterien sowie der Definition von Upgrading und Upstaging ab. In LR-Kollektiven (Definition nach AUA (American Urological Association): Gleason-Score ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml, cT1c–2a (Sanda et al. 2018)) konnte je nach Definition der Adverse Pathology, diese in ca. 7 % (Definitionen: Upgrading ab Gleason-Score $\geq 7b$; Upstaging ab $\geq pT3b$) (Patel et al. 2018) bis 42 % (Definitionen: Upgrading ab Gleason-Score $\geq 7a$; Upstaging ab $\geq pT3a$) (Vellekoop et al. 2014) gefunden werden.

Aufgrund des hohen Prostatakarzinom-spezifischen Überlebens von Patienten der LR-Gruppe unter AS von 98,8 % nach 10 Jahren, das mit dem nach RP (99,0 %) oder Radiatio (99,6 %) vergleichbar ist (Hamdy et al. 2016), wird die AS bei dieser Risikogruppe als sicher angesehen. Aktuell wird diskutiert, ob AS, mit gegebenenfalls verzögerter definitiver Therapie, auch für IR-PCa-Patienten sicher angewandt werden kann. (Ploussard et al. 2015) Die deutsche S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt die routinemäßige Anwendung der AS bei einem Gleason-Score 6. Bei einem Gleason-Score 7a (Intermediate-Risk) wird bisher die Anwendung der AS nur im Rahmen von Studien empfohlen. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Im Vergleich dazu empfehlen die NCCN-Leitlinie 2021 (National Comprehensive Cancer Network), die AUA-Leitlinie 2018 sowie die NICE-Leitlinie 2019 (National Institute for Health and Care Excellence), die AS auch für Patienten der IR-Gruppe in der routinemäßigen Anwendung (Sanda et al. 2018, National Institute for Health and Care Excellence 2019, National Comprehensive Cancer Network 2021).

Die IR-Gruppe ist bezogen auf das Progressions-, Metastasierungs- und Rezidivrisiko eine sehr heterogene Gruppe. Darum wird sie in einigen Leitlinien erneut in zwei Subgruppen aufgeteilt. Es wird in eine Favorable-Intermediate-Risk (FIR – deutsch: günstiges mittleres Risiko) Gruppe mit niedrigerem Risiko und eine Unfavorable-Intermediate-Risk (deutsch: ungünstiges mittleres Risiko) Gruppe mit höherem Risiko unterschieden. Besonders Patienten der FIR-Gruppe könnten von der AS-Strategie profitieren. Die Risikogruppen werden nach AUA folgendermaßen definiert:

- Favorable-Intermediate-Risk
 - Gleason-Score ≤ 6 , PSA 10–20 ng/ml, cT1c–2a
 - Oder Gleason-Score 7a, PSA < 10 ng/ml, cT1c–2a
- Unfavorable-Intermediate-Risk
 - Gleason-Score 7a, PSA < 10 ng/ml, cT2b–2c
 - Oder Gleason-Score 7a, PSA 10–20 ng/ml, cT1c–2c
 - Oder Gleason-Score 7b, PSA < 20 ng/ml, cT1c–2c

(Sanda et al. 2018)

Da die FIR-Gruppe wiederum eine heterogene Gruppe ist, wird diese teilweise in Studien je nach Gleason-Score (≤ 6 oder 7a) getrennt betrachtet, um das Risiko noch besser abschätzen zu können.

Neben der Einteilung in Risikogruppen und Subgruppen anhand von PSA-Wert, Tumorstadium und Gleason-Score werden weitere Kriterien als Prädiktoren gesucht, die vorhersagen könnten, ob ein Patient ein erhöhtes Risiko für Upgrading und/oder Upstaging hat und somit als weniger geeignet für eine AS-Strategie identifiziert werden muss.

In bisherigen Studien wurden folgende Prädiktoren für Upgrading und Upstaging gefunden: ein höheres Alter, eine schwarzafrikanische Herkunft, ein höherer initialer PSA-Wert, eine höhere PSA-Dichte, ein höherer Anteil an von PCa infiltriertem

Gewebe pro Stanzzyylinder, ein höherer Anteil an positiven Stanzzyindern sowie ein höheres klinisches Tumorstadium. (Vellekoop et al. 2014, Maurice et al. 2017, Morlacco et al. 2017, Patel et al. 2018, Yang et al. 2019)

Auch eine positive Familienanamnese, die als Risikofaktor für das Erkranken an PCa bekannt ist und in diesem Zusammenhang gut im Rahmen von Studien untersucht wurde, könnte einen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben. Ob die Familienanamnese den Verlauf einer PCa-Erkrankung und somit die Eignung der Patienten für eine AS beeinflussen kann, ist bisher noch nicht ausreichend geklärt. Insbesondere fehlen Therapieempfehlungen für Patienten mit positiver Familienanamnese in den Leitlinien.

Die meisten bisher durchgeführten Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen der Familienanamnese und dem langzeitigen Behandlungsergebnis nachweisen. Patienten mit positiver Familienanamnese für PCa hatten nach einer RP kein höheres Risiko für ein früheres biochemisches Rezidiv oder für ein geringeres Prostatakarzinom-spezifisches Überleben (Raheem et al. 2015, Brath et al. 2016). Im Rahmen eines 2017 veröffentlichten Reviews konnte keine der sechs eingeschlossenen AS-Studien einen Unterschied zwischen Patienten mit positiver und negativer Familienanamnese in Bezug auf das Risiko eines Tumorprogresses zeigen. Die Autoren des Reviews nehmen daher an, dass eine positive Familienanamnese das Risiko für einen aggressiven Tumor nicht steigert und deshalb kein Ausschlusskriterium für eine AS sein sollte. (Telang et al. 2017)

Ein schlechteres Outcome bei positiver Familienanamnese zeigte sich in einer Studie an 26.651 schwedischen PCa-Patienten. Es wurde analysiert, wie hoch die Wahrscheinlichkeit des eigenen Todes durch PCa war, je nachdem wie viele erstgradige Angehörige an PCa erkrankt oder verstorben waren. Es zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit selbst an PCa zu versterben, je mehr erstgradige Angehörige an PCa erkrankt waren. Die Wahrscheinlichkeit selbst an PCa zu versterben, stieg nochmals weiter an, wenn erstgradige Angehörige auch an PCa verstorben waren. (Brandt et al. 2010)

Die Auswirkung der Familienanamnese auf die Wahrscheinlichkeit für ein Upgrading oder Upstaging wurde zuvor nur in einer einzigen Studie an einem schwedischen LR-Kollektiv an 6.854 prostatektomierten PCa-Patienten analysiert. 25 % des

Studienkollektivs hatte mindestens einen erstgradigen Verwandten, der an PCa erkrankt war und 4 % mindestens einen, der an letalem oder fortgeschrittenem PCa erkrankt war. Diese Studie konnte keine Assoziation zwischen einer positiven oder letalen Familienanamnese und einem postoperativen Upgrading oder Upstaging zeigen. (Jansson et al. 2020)

Ob Männer mit LR- oder FIR-PCa und einer positiven Familienanamnese für PCa oder letales PCa ein höheres Risiko für ein Upgrading oder Upstaging haben, wurde an einem deutschen Kollektiv bisher noch nicht untersucht.

1.1 Fragestellung

Ziel der Studie war es, in einem großen deutschlandweiten Kollektiv der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ die Prävalenz und die Prädiktoren für postoperatives Upgrading und Upstaging, bei Low-Risk (LR) und Favorable-Intermediate-Risk (FIR) Prostatakarzinom, mittels multipler Regressionsmodelle zu identifizieren.

Analysiert wurden die Daten von radikal prostatovesikulektomierten Patienten, die präoperativ den Kriterien der LR- oder FIR-Gruppe der Leitlinie der American Urological Association von 2018 entsprachen. Die FIR-Gruppe wurde anhand des Gleason-Scores in eine FIR-Gruppe mit Gleason-Score ≤ 6 (FIR 6) und eine FIR-Gruppe mit Gleason-Score 7a (FIR 7a) aufgeteilt, sodass insgesamt drei Risikogruppen analysiert wurden. Upgrading bzw. Upstaging bezeichnet, dass postoperativ ein fortgeschritteneres Prostatakarzinom gefunden wird, als es bei Diagnosestellung angenommen wurde. Upgrading bezieht sich auf den Gleason-Score und wurde in dieser Studie definiert als postoperativer Gleason-Score $\geq 7b$. Upstaging bezieht sich auf das Tumorstadium und wurde in dieser Studie definiert als postoperatives Tumorstadium $\geq pT3a$ oder Befall regionärer Lymphknoten. Um Upgrading und Upstaging zu detektieren wurden prä- und postoperative klinische und histologische Befunde miteinander verglichen.

Die vorliegende Studie analysiert schwerpunktmäßig den Einfluss, den eine positive oder letale onkologische Familienanamnese auf Upgrading und Upstaging hat. Dieser Einfluss wurde erstmalig in einem deutschen Kollektiv sowohl bei LR- als auch bei FIR-Prostatakarzinom analysiert. Weiterhin wurden die folgenden Parameter als mögliche Prädiktoren für postoperatives Upgrading und Upstaging evaluiert: das Alter der Patienten bei radikaler Prostatovesikulektomie, der initiale PSA-Wert, das klinische Tumorstadium und die onkologische Anamnese des Patienten selbst.

Das Wissen über Prävalenz und Prädiktoren von Upgrading und Upstaging hilft bei der Abschätzung des individuellen Risikos, das mit einer Active Surveillance Strategie einhergeht. Die Ergebnisse dieser Studie können helfen, Patienten besser über ihr individuelles Risiko für ein Upgrading bzw. Upstaging aufzuklären und ihnen damit die Therapieentscheidung zu erleichtern.

2 Material und Methodik

2.1 Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“

Diese Studie ist ein Begleitprojekt des nationalen Forschungsprojekts "Familiäres Prostatakarzinom". Das Forschungsprojekt wurde 1994 am Universitätsklinikum Ulm vom Urologen Herrn Prof. Dr. R. Hautmann und dem Humangenetiker Herrn Prof. Dr. W. Vogel initiiert.

Das Ziel dieses Forschungsprojekts war die Erforschung genetischer Ursachen des Prostatakarzinoms (PCa). Zunächst wurden (Index-) Patienten mit familiärer Häufung von PCa-Fällen in ganz Deutschland identifiziert. Die Aufnahme der Patienten und ihrer Familienangehörigen in das Forschungsprojekt erfolgte ab 1997 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Paiss. Blutproben der Indexpatienten und ihren gesunden Familienmitgliedern wurden auf genetische Veränderungen hin untersucht. Zusätzlich wurden sowohl soziodemografische Daten von Patienten und Angehörigen als auch klinische Daten über den Verlauf und die Therapie des PCa erhoben. (Paiss et al. 2002)

Die Leitung des Forschungsprojekts wurde 1999 von Frau Prof. Dr. K. Herkommer übernommen. Seit diesem Zeitpunkt wurden unabhängig von der familiären Belastung Patienten mit hereditärem, familiärem und sporadischem PCa rekrutiert. Zusätzlich wurden Probanden aus Kontrollfamilien aufgenommen, in denen es nachweislich keine Fälle von PCa gab. Das Ziel des Forschungsprojekts wurde ausgeweitet und Daten über psychoonkologische Aspekte wie Krankheitsbewältigung, spezifische Ängste, Lebensqualität und das Wissen der Probanden über das PCa erhoben. Seit 2006 wird das Forschungsprojekt an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Leitung von Frau Prof. Dr. K. Herkommer und Herrn Prof. Dr. J. Gschwend fortgeführt.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in Krankenhäusern und Rehabilitationseinrichtungen. Radikal prostatektomierte Patienten werden häufiger in Rehabilitationseinrichtungen behandelt als Patienten, die andere Therapien wie beispielsweise eine Radiatio erhalten. Darum sind radikal prostatektomierte Patienten in der Datenbank stärker vertreten. Die Datenerhebung erfolgte über

Fragebögen und wurde durch klinische Daten von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten ergänzt.

Bei Aufnahme in die Studie wurden Patienten mittels „Ersterhebungsbogen“ zu folgenden Themenbereichen befragt:

- Kontaktdaten (vollständiger Name, Adresse, Geburtsdatum)
- Datum der Diagnose
- Primärtherapie
- Onkologische Familien- und Eigenanamnese (PCa und andere Krebsarten)
- Angaben zu erstgradigen Familienangehörigen inklusive Gesunden (Eltern, Geschwister, Kinder)

Patienten mit mindestens einem Angehörigen, der an PCa erkrankt war, erhielten zusätzlich einen detaillierten „Familienfragebogen“. Dieser erfasste Angehörige ersten und zweiten Grades und erfragte deren onkologische Anamnese mit Diagnose- sowie Geburts-, Sterbe- und Kontaktdaten. Bei Zustimmung wurden die an PCa erkrankten Angehörigen ebenfalls in die Studie eingeschlossen. Gesunde Angehörige zwischen 40 und 75 Jahren wurden aufgefordert, eine PCa-Früherkennungsuntersuchung durchführen zu lassen.

Nach Aufnahme in die Datenbank wurde den Patienten der „Klinische Daten Fragebogen“ zugesendet. Dieser wurde hauptsächlich von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten ausgefüllt und umfasste folgende Punkte:

- Befunde bei Diagnose (PSA-Wert bei Diagnose, Befund der digital-rektalen Untersuchung, Befund des transrektalen Ultraschalls)
- Histologie der Biopsie (Anzahl und Lokalisation aller entnommenen Stanzzyylinder bzw. aller positiven Stanzzyylinder, histologisches Grading, Gleason-Score)
- Ggf. Histologie des Präparats bei radikaler Prostatovesikulektomie mit Lymphadenektomie (TNM-Klassifikation mit R-Status, Grading, Gleason-Score)
- Weitere durchgeführte Therapien
- PSA-Wert-Verlauf seit Therapiebeginn
- Datum und PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung

Zusätzlich zu der Befragung mittels Fragebögen wurde jede PCa-Diagnose anhand der schriftlichen histopathologischen Befunde verifiziert.

Seit der Rekrutierung erhielten die Patienten jedes Jahr einen Nachsorge-Fragebogen sowie einen frankierten Rückumschlag per Post. Der Fragebogen umfasste folgende Punkte:

- Aktualisierung der PCa-Familienanamnese
- Datum und PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung
- Weitere durchgeführte Therapien
- Jährlich wechselnde Zusatzfragen zu unterschiedlichen urologischen, epidemiologischen und psychoonkologischen Themengebieten

2.2 Kollektiv dieser Studie

Die Einschlusskriterien für diese Studie waren eine durchgeführte radikale Prostatovesikulektomie (RP) zwischen 1994 und 2019 als Primärtherapie und die Zugehörigkeit zur Low- oder Favorable-Intermediate-Risk Gruppe.

2.3 Risikogruppeneinteilung

Die Einteilung in Risikogruppen erfolgte entsprechend der Leitlinie der American Urological Association (AUA) von 2018 anhand von klinischem Tumorstadium (cT), Gleason-Score der Biopsie und initialem PSA-Wert. Die Leitlinie unterscheidet beim lokal begrenzten PCa folgende Risikogruppen: Low-Risk (LR), Intermediate-Risk (IR) und High-Risk. Die IR-Gruppe wird in eine Favorable-Intermediate-Risk (FIR) und eine Unfavorable-Intermediate-Risk Gruppe unterteilt. Innerhalb der FIR-Gruppe wurden Patienten mit Gleason-Score ≤ 6 (FIR 6) und Gleason-Score 7a (FIR 7a) getrennt betrachtet. In dieser Studie wurden ausschließlich die Daten der LR- und FIR-PCa-Patienten analysiert:

- **Low-Risk (LR):** cT1c–cT2a, Gleason-Score ≤ 6 ($\leq 3 + \leq 3$), PSA < 10 ng/ml
 - **Favorable-Intermediate-Risk (FIR):**
 - **FIR mit Gleason-Score ≤ 6 (FIR 6):** cT1c–cT2a, Gleason-Score ≤ 6 ($\leq 3 + \leq 3$), PSA 10–20 ng/ml
 - **FIR mit Gleason-Score 7a (FIR 7a):** cT1c bis cT2a, Gleason-Score 7a (3 + 4), PSA < 10 ng/ml
- (Sanda et al. 2018)

2.4 Parameter dieser Studie

Präoperative Parameter, die onkologische Familien- und Eigenanamnese sowie postoperative Parameter sind in diese Studie eingegangen und werden im Folgenden definiert.

2.4.1 Präoperative Parameter

Alter bei radikaler Prostatektomie in Jahren

Das Alter bei RP wurde als Differenz des OP-Datums und des Geburtsdatums berechnet. In der deskriptiven Analyse wurde das Alter sowohl stetig als auch in folgenden Kategorien untersucht:

- **≤ 55 Jahre**
- **$> 55 - \leq 65$ Jahre**
- **> 65 Jahre**

In die Regressionsmodelle ging das Alter als stetige Variable ein.

Initialer PSA-Wert in ng/ml

Das prostataspezifische Antigen ist eine Serinprotease, deren physiologische Funktion die Verflüssigung des Ejakulats ist. Die Produktion von PSA erfolgt fast ausschließlich in Prostataepithelzellen, in geringen Mengen wird es auch in anderen Geweben wie z. B. Paraurethraldrüsen, Brustdrüsen, Schweißdrüsen, den Nieren

oder der Hypophyse gebildet. Von dort aus geht das PSA ins Blut über, sodass der Serumspiegel mithilfe einer Blutuntersuchung ermittelt werden kann. Der PSA-Wert ist ein wichtiger Marker in der PCa-Früherkennung. Bei auffälligen PSA-Werten sollte eine Prostatabiopsieentnahme erwogen werden. Wird die Diagnose eines PCa gesichert, dient der initiale PSA-Wert der prätherapeutischen Risikostratifizierung. Im Verlauf einer PCa-Erkrankung dient der PSA-Wert der Überwachung der Therapiewirksamkeit und des Krankheitsverlaufs. (Ornstein und Pruthi 2000)

In der deskriptiven Analyse wurde der PSA-Wert sowohl stetig als auch in folgenden Kategorien analysiert:

- ≤ 4 ng/ml
- $> 4 - < 10$ ng/ml
- $\geq 10 - \leq 20$ ng/ml

In die Regressionsmodelle ging der PSA-Wert als stetige Variable ein.

Klinisches Tumorstadium

Das Tumorstadium beschreibt die Tumorausdehnung des PCa. Die Einteilung erfolgte anhand der sechsten Auflage der Union for International Cancer Control (UICC) TNM-Klassifikation von 2002. (Siehe Tabelle 1)

Tabelle 1: Prostatakarzinom Tumorstadien der TNM Klassifikation der UICC 2002

TNM-Stadium	Tumorausdehnung
T Primärtumor	
Tx	Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden.
T0	Kein Tumor nachweisbar
T1	Tumor radiologisch nicht nachweisbar, nicht tastsuspekt
T1a	Zufällig in entferntem Gewebe entdeckt, ≤ 5 % des Gewebes
T1b	Zufällig in entferntem Gewebe entdeckt, > 5 % des Gewebes
T1c	Durch Biopsie diagnostiziert
T2	Tumor ist auf die Prostata begrenzt, tastsuspekt
T2a	≤ 50 % eines Lappens befallen
T2b	> 50 % eines Lappens befallen
T2c	Beide Lappen befallen
T3	Tumor überschreitet die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsulär, ohne Infiltration der Samenbläschen
T3b	Extrakapsulär, mit Infiltration der Samenbläschen
T4	Infiltration der Nachbarorgane (externer Sphinkter, Rektum, Beckenboden, Beckenwand)
N Regionäre Lymphknoten	
N0	Kein Lymphknotenbefall
N1	Regionärer Lymphknotenbefall
M Metastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Extraregionäre Lymphknotenmetastasen
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Fernmetastasen

(Modifiziert nach (Sobin et al. 2002))

Prätherapeutisch wird das Tumorstadium anhand der digital-rektalen Untersuchung und dem Ergebnis der Prostatabiopsie bestimmt. Dies ist das klinische Tumorstadium und wird mit dem Präfix c (klinisch) markiert.

Innerhalb dieser Studienpopulation sind die Patienten anhand des Befundes der digital-rektalen Untersuchung unterscheidbar in:

- **cT1c:** entspricht einer nicht suspekten digital-rektalen Untersuchung
- **cT2a:** entspricht einer suspekten digital-rektalen Untersuchung

Patienten mit klinischem Tumorstadium < cT1c oder ≥ cT2b wurden nicht in diese Studie aufgenommen, weil sie nicht den Einschlusskriterien entsprachen.

Grading

Das Grading ist eine histologische Einteilung und charakterisiert den Grad der Differenzierung eines Tumors. Es dient der Abschätzung von Malignität und Prognose. Je weniger das Tumorgewebe dem gesunden Gewebe gleicht, desto geringer ist die Differenzierung und desto schlechter ist die Prognose. In dieser Studie wurde vor allem das Grading nach Gleason verwendet, in den ersten Jahren der Studie wurden manche Tumoren mithilfe des Gradings der World Health Organization (WHO) klassifiziert.

Gleason-Score

Der Gleason-Score ist ein histologischer Score und dient unter anderem der Prognoseabschätzung bei PCa. Er wurde 1966 von Herrn Dr. Donald Floyd Gleason publiziert und beschreibt die architektonische Morphologie von Prostataadrüsengewebe in einer Übersichtsvergrößerung, ohne die Betrachtung einzelner Zellen oder Nukleoli. Gleason teilte die Morphologie in 5 verschiedene Gleason-Grade ein. Je höher der Grad, desto weniger differenziert ist das Gewebe und desto schlechter ist die Prognose des Patienten. (Gleason 1966)

Die Summe des häufigsten und höchsten Gleason-Grades wird bei der Untersuchung des Prostatabiopsiepräparats als Gleason-Score bezeichnet. Bei der Untersuchung eines Prostatektomiepräparats werden der häufigste und zweithäufigste Gleason-Grad addiert.

z. B. in einem Prostatabiopsiepräparat ist der häufigste Gleason-Grad 3 und der höchste Gleason Grad 5 → so ist der Gleason-Score $3 + 5 = 8$

z. B. in einem Prostatektomiepräparat ist der häufigste Gleason-Grad 3 und der zweithäufigste ist 4 → so ist der Gleason-Score $3 + 4 = 7$

Da die Risikogruppe mit Gleason-Score 7 sehr heterogen ist, kann sie in 7a (3 + 4) und 7b (4 + 3) unterteilt werden.

2005 und 2014 gab es kleine Änderungen in der Definition der Gleason-Grade durch die International Society of Urological Pathology (ISUP). Seit 2005 sollen die Gleason-Grade 1 und 2 nicht mehr vergeben werden. Zuvor war mittels rein morphologischer Kriterien keine klare Abtrennung zwischen einem PCa und einem

Adenom möglich. Mittels moderner immunhistochemischer Untersuchungen können heute Karzinome eindeutig diagnostiziert und als Gleason-Grad 3 klassifiziert werden. Seitdem werden nur die Gleason-Grade 3–5 und dementsprechend Gleason-Scores 6–10 vergeben. 2005 wurde außerdem die Berechnung des Gleason-Scores in Prostatabiopsiepräparaten verändert. Zuvor entsprach sie der Berechnung des Gleason-Scores bei Prostatektomiepräparaten und wurde durch die Summe des häufigsten und zweithäufigsten Gleason-Grads berechnet, seit 2005 werden der häufigste und der höchste Gleason-Grad addiert. (Epstein et al. 2005)

Seit 2014 werden PCa mit schlechter Prognose, beispielsweise mit kribriformem oder glomeruloidem Wachstumsmuster, immer dem Gleason-Grad 4 zugeordnet. Vor 2014 wurden sie entsprechend der ursprünglichen Einteilung dem Grad 3 oder 4 zugeordnet. (Epstein et al. 2016)

In diese Studie wurden auch Gleason-Scores von histopathologischen Untersuchungen von vor 2005 bzw. 2014 in die Analysen aufgenommen. Diagnostizierte PCa mit Gleason-Score 2–5 wurden der Gruppe der PCa mit Gleason-Score ≤ 6 zugeordnet.

Grading nach WHO

Zu Beginn der Studie wurde das Grading noch nicht einheitlich durch den Gleason-Score bestimmt. Aus diesem Grund gibt es in der Datenbank Patienten, deren Karzinome nach dem WHO-Grading eingeteilt wurden. Das Grading nach WHO bezieht sich anders als der Gleason-Grad neben der Drüsendifferenzierung auch auf Kern- und Zelltypen der Drüsenepithelzellen. Hierbei werden die folgenden Tumorgrade beschrieben:

- G1 = hoch differenziert, geringe Kernatypien
- G2 = mäßig differenziert, mäßige Zell- und Kernatypien
- G3 = schlecht bis undifferenziert, ausgeprägte Zell- und Kernatypien

(Mostofi 1975)

Patienten mit gut differenzierten Tumoren (G1) wurden ebenfalls in die Studie eingeschlossen. Ein PCa mit G1 Grading nach WHO ist äquivalent zu einem PCa mit Gleason-Score 2-4 (Helpap 1993). Sie wurden in dieser Studie der Gruppe mit Gleason-Score ≤ 6 zugeordnet.

2.4.2 Onkologische Familien- und Eigenanamnese

Familienanamnese für Prostatakarzinom

Die Familienanamnese für PCa wurde in folgende drei Kategorien eingeteilt:

- **Sporadisch:** keine familiäre oder hereditäre Vorbelastung
- **Familiär:** mindestens ein erstgradig Verwandter ist an PCa erkrankt
z. B.: Patient + Vater oder Bruder oder Sohn
- **Hereditär:** Unterform des familiären PCa, erfüllt mindestens ein zusätzliches Kriterium. Das hereditäre PCa wurde in dieser Studie anhand der Johns Hopkins Kriterien nach Carter et al. eingeteilt (siehe auch Abbildung 1):
 - (1) Drei oder mehr an PCa erkrankte Familienmitglieder der Kernfamilie
z. B.: Patient + zwei Brüder
oder Patient + Vater + Bruder
 - (2) An PCa erkrankte Familienmitglieder in drei aufeinander folgenden Generationen der väterlichen oder mütterlichen Linie
z. B.: Patient + Vater/Onkel väterlicherseits + Großvater väterlicherseits
oder Patient + Onkel mütterlicherseits + Großvater mütterlicherseits
 - (3) Zwei oder mehr besonders jung an PCa erkrankte Familienmitglieder ersten Grades (≤ 55 Jahre alt)
z. B.: Patient + Vater/Bruder waren bei PCa-Diagnose ≤ 55 Jahre alt
(Carter et al. 1993)

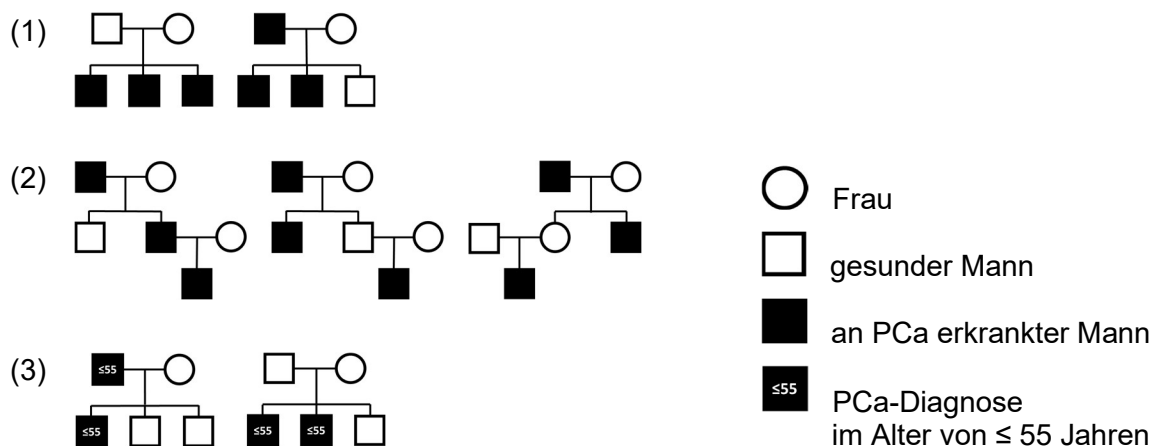


Abbildung 1: Johns Hopkins Kriterien für die Erkennung von hereditärem Prostatakarzinom
(eigene Abbildung auf Basis von (Carter et al. 1993))

Familienanamnese für letales Prostatakarzinom

Eine positive Familienanamnese für letales PCa wurde definiert als Vorhandensein mindestens eines erstgradigen Verwandten, der an PCa verstorben ist. Die Familienanamnese für letales PCa wurde in folgende Kategorien eingeteilt:

- Negativ
- Positiv

Familienanamnese für andere Krebsarten

Eine positive Familienanamnese für andere Krebsarten wurde definiert als das Vorhandensein mindestens eines Blutsverwandten, der an einer anderen Krebsart als PCa erkrankt ist oder war. Die Familienanamnese für andere Krebsarten wurde in folgende Kategorien eingeteilt:

- Negativ
- Positiv

Weitere Krebserkrankungen des Patienten

Eine weitere Krebserkrankung des Patienten wurde definiert als das Auftreten von einer oder mehreren anderen Krebserkrankungen zusätzlich zum PCa. Hierbei wurden sowohl Krebserkrankungen, die vor dem PCa diagnostiziert wurden, als auch diejenigen, die nach dem PCa diagnostiziert wurden, gezählt. Es wurde zwischen urologischen und nicht urologischen Krebserkrankungen unterschieden. Die weiteren Krebserkrankungen des Patienten wurden in folgende Kategorien eingeteilt:

Weitere Krebserkrankung des Patienten

- Nein
- Ja

Weitere urologische Krebserkrankung des Patienten

- Nein
- Ja

Weitere nicht urologische Krebserkrankung des Patienten

- Nein
- Ja

2.4.3 Postoperative Parameter

Postoperatives Tumorstadium

Das postoperative Tumorstadium wird anhand des Prostatovesikulektomiepräparats bestimmt und mit dem Präfix p (pathologisch) markiert. Die postoperativen Tumorstadien wurden folgendermaßen eingeteilt:

- **≤ pT2c**
- **pT3a**
- **pT3b**
- **pT4**

Nodalstatus

Der Nodalstatus wird postoperativ anhand der im Rahmen der RP durchgeführten Lymphadenektomie entnommenen regionären Lymphknoten ermittelt. Dieser wurde in dieser Studie anhand der TNM Klassifikation der UICC von 2002 (siehe 2.4.1 Präoperative Parameter) eingeteilt in:

- **pN0** = kein Lymphknotenbefall
- **pN1** = regionärer Lymphknotenbefall

Chirurgischer Resektionsrand

Der chirurgische Resektionsrand wird anhand der Schnittländer des Prostatektomiepräparats ermittelt. Ist der Präparatrand unter dem Mikroskop frei von Tumorzellen, so wird von einer vollständigen Resektion des Primärtumors ausgegangen. Wird Tumorgewebe am Präparatrand gefunden, so muss von einer unvollständigen Resektion ausgegangen werden. Der chirurgische Resektionsrand wurde in dieser Studie folgendermaßen definiert:

- **R0** = Präparatrand tumorfrei
- **R1** = Tumorgewebe am Präparatrand nachweisbar

Dieser Parameter dient ausschließlich der Beschreibung der Studienpopulation in der deskriptiven Analyse und wurde nicht in die Regressionsanalysen aufgenommen.

Gleason-Score des Prostatektomiepräparats

Der Gleason-Score eines Prostatektomiepräparats wird bestimmt, indem der häufigste und zweithäufigste Gleason-Grad addiert werden (siehe 2.4.1 Präoperative Parameter). Folgende Gleason-Scores waren postoperativ möglich:

- **≤ 6**
- **7a**
- **7**
- **7b**
- **8**
- **9 – 10**

Weitere adjuvante Therapien nach der Operation

Nach einer RP als Primärtherapie wurden bei einigen Patienten aufgrund einer extrakapsulären Tumorausbreitung eine zusätzliche Radiatio oder Hormontherapie durchgeführt. Diese wurden folgendermaßen eingeteilt:

- **Adjuvante Radiatio**
 - Nein
 - Ja
- **Adjuvante Hormontherapie**
 - Nein
 - Ja

Diese Parameter dienen ausschließlich der Beschreibung der Studienpopulation in der deskriptiven Statistik und wurden nicht in die Regressionsanalysen aufgenommen.

2.5 Postoperatives Upgrading und Upstaging

Postoperatives Upgrading und Upstaging sind die Zielgrößen dieser Studie. Sie beschreiben Unterschiede zwischen den prä- und postoperativen Tumoreigenschaften in Bezug auf den Differenzierungsgrad und das Tumorstadium. Hierfür wurden die prä- und postoperativen Parameter verglichen und Upgrading bzw. Upstaging definiert als:

- **Postoperatives Upgrading**
postoperativer Gleason-Score $\geq 7b$, bei präoperativem Gleason-Score $\leq 7a$
oder postoperatives G3 Grading bei präoperativem G1 Grading
oder in einem zusätzlichen Modell (siehe Ergebnisse 3.8) postoperativer Gleason-Score 7a, bei präoperativem Gleason-Score ≤ 6
- **Postoperatives Upstaging**
überschreiten der Prostatakapsel ($\geq pT3a$)
oder Befall mindestens eines regionären Lymphknotens (pN1)

2.6 Statistische Analyse

Die Studienpopulation wurde deskriptiv beschrieben, um die Verteilung der verschiedenen anamnestischen, präoperativen und postoperativen Parameter darzustellen. Kategoriale Parameter wurden dabei mithilfe von absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten dargestellt, stetige Parameter mithilfe von Mittelwerten (MW) und Standardabweichung (SD). Für jede Risikogruppe wurden einfache logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um univariate Assoziationen zwischen Upgrading bzw. Upstaging und den verschiedenen Parametern zu analysieren. Außerdem wurden für jede Risikogruppe multiple logistische Regressionsanalysen mit Backward-Selektion (Selektionslevel 5 %) durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für Upgrading bzw. Upstaging zu identifizieren. Die Ergebnisse der einfachen und multiplen Regressionsanalysen wurden mithilfe von Odds Ratios (OR), deren 95 % Konfidenzintervallen (KI) und p-Werten dargestellt. Eine statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert von $< 0,05$ angenommen. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SAS (Statistical Analysis Systems) 9.4 durchgeführt.

3 Ergebnisse

In diese Studie wurden insgesamt 4.091 Patienten der Low-Risk (LR) und Favorable-Intermediate-Risk (FIR) Gruppe, die zwischen 1994 und 2019 eine radikale Prostatovesikulektomie (RP) als Primärtherapie erhielten eingeschlossen. Die Risikogruppeneinteilung erfolgte entsprechend der Leitlinie der American Urological Association (AUA) von 2018 (siehe 2.3 Risikogruppeneinteilung). In dieser wird eine Low-, Intermediate- und High-Risk Gruppe definiert. Die Intermediate-Risk (IR) Gruppe besteht aus einer günstigen Favorable-Intermediate-Risk (FIR) und einer ungünstigen Unfavorable-Intermediate-Risk Gruppe. Um Unterschiede in der heterogenen Gruppe der FIR-Patienten feststellen zu können, wurden diese zusätzlich anhand des Gleason-Scores in zwei Untergruppen geteilt: FIR mit Gleason-Score ≤ 6 (FIR 6) und FIR mit Gleason-Score 7a (FIR 7a). In die folgenden Analysen wurden die Patienten der LR-Gruppe (n = 2.607), der FIR 6-Gruppe (n = 630) und der FIR 7a-Gruppe (n = 854) eingeschlossen. (Siehe Abbildung 2) (Herkommer et al. 2021)

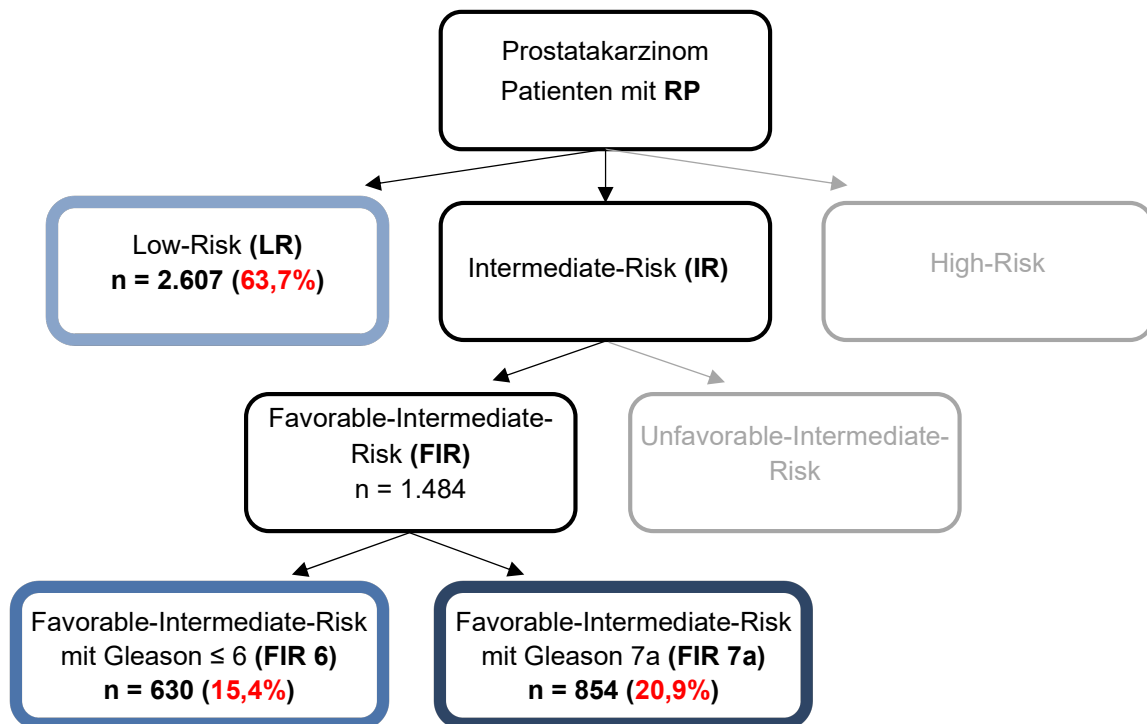


Abbildung 2: Studienpopulation – bestehend aus LR-, FIR 6- und FIR 7a-PCa-Patienten und deren prozentuale Verteilung

3.1 Präoperative Parameter

In Tabelle 2 sind die präoperativen Parameter der Studienpopulation (n = 4.091) dargestellt. Das Patientenalter bei radikaler Prostatektomie lag durchschnittlich bei 64,1 Jahren. Der initiale PSA-Wert also PSA-Wert bei Diagnose lag durchschnittlich bei 7,0 ng/ml. Das klinische Tumorstadium wurde mithilfe der digital-rektalen Untersuchung definiert: 78,7 % der Patienten hatten ein nicht tastsuspektes cT1c Stadium und 21,3 % der Patienten hatten ein tastsuspektes cT2a Stadium. 79,1 % der Karzinome hatten in der Prostatastanzbiopsie einen Gleason-Score von ≤ 6 und 20,9 % einen Gleason-Score von 7a.

Tabelle 2: Präoperative Parameter der Studienpopulation

Präoperative Parameter	MW	SD	n	%
Alter bei radikaler Prostatektomie in Jahren (stetig)	64,1	6,6		
≤ 55			389	9,5
$> 55 - \leq 65$			1.741	42,6
> 65			1.961	47,9
Initialer PSA in ng/ml (stetig)	7,0	3,3		
≤ 4			475	11,6
$> 4 - < 10$			2.986	73,0
$\geq 10 - \leq 20$			630	15,4
Klinisches Tumorstadium				
cT1c (nicht suspektes digital-rektale Untersuchung)			3.218	78,7
cT2a (suspektes digital-rektale Untersuchung)			873	21,3
Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie				
≤ 6			3.237	79,1
7a			854	20,9

(Adaptiert an (Herkommer et al. 2021))

3.2 Onkologische Familien- und Eigenanamnese

Die PCa-Familienanamnese sowie die eigene Krebsanamnese der Patienten werden in Tabelle 3 dargestellt. Die Familienanamnese für PCa wurde in drei Gruppen aufgeteilt. Das sporadische PCa kam mit 74,7 % am häufigsten vor. 18,3 % der Patienten hatten eine familiäre Belastung durch einen erstgradigen Verwandten mit PCa. Die Kriterien für ein hereditäres PCa (siehe Material und Methodik 2.4.2) wurden von 7,0 % der Studienpopulation erfüllt. 3,8 % der Patienten hatten eine positive Familienanamnese für ein letales PCa. Von anderen Krebsarten in der Familie außer PCa berichteten etwa die Hälfte der Patienten. Eine zusätzliche eigene Krebserkrankung hatten 12,9 % der Patienten, 3,4 % von allen Patienten hatten eine zusätzliche urologische, 9,5 % eine zusätzliche nicht urologische Krebserkrankung. Es gab keinen Patienten, der sowohl an einem zusätzlichen urologischen als auch an einem zusätzlichen nicht urologischen Krebs erkrankt war.

Tabelle 3: Onkologische Familien- und Eigenanamnese

Onkologische Familien- und Eigenanamnese	n	%
Familienanamnese für Prostatakarzinom		
Sporadisch	3.057	74,7
Familiär	748	18,3
Hereditär	286	7,0
Familienanamnese für letales Prostatakarzinom		
Negativ	3.934	96,2
Positiv	157	3,8
Familienanamnese für andere Krebsarten		
Negativ	2.063	50,4
Positiv	2.027	49,6
Weitere Krebserkrankung des Patienten		
Nein	3.565	87,1
Ja	526	12,9
Weitere urologische Krebserkrankung des Patienten		
Nein	3.949	96,6
Ja	139	3,4
Weitere nicht urologische Krebserkrankung des Patienten		
Nein	3.687	90,5
Ja	387	9,5

(Adaptiert an (Herkommer et al. 2021))

3.3 Postoperative Parameter

Postoperativ konnte in einigen Fällen ein aggressiverer oder fortgeschrittenerer Tumor gefunden werden als präoperativ angenommen. Nach der Operation hatten 14,2 % der Patienten ein Tumorstadium \geq pT3a, was einem Upstaging entsprach. Ein positiver Lymphknotenstatus wurde ebenfalls als Upstaging definiert. Befallene Lymphknoten konnten bei 1,5 % der Patienten gefunden werden. Ein Upgrading wurde durch einen postoperativen Gleason-Score von \geq 7b definiert und trat bei 8,0 % der Patienten auf. 88,7 % der Patienten hatten einen R0-Status. 3,9 % bzw. 2,6 % der Patienten erhielten eine adjuvante Radiatio bzw. Hormontherapie. (Siehe Tabelle 4)

Tabelle 4: Postoperative Parameter

Postoperative Parameter	n	%
Postoperatives Tumorstadium		
≤ pT2c	3.509	85,8
pT3a	437	10,7
pT3b	124	3,0
pT4	21	0,5
Nodalstatus		
pN0	4.025	98,5
pN1	61	1,5
Chirurgischer Resektionsrand		
R0	2.651	88,7
R1	339	11,3
Gleason-Score des Prostatektomiepräparats		
≤ 6	2.326	58,6
7a	1.205	30,4
7	120	3,0
7b	220	5,5
8	97	2,5
9 – 10	0	0,0
Adjuvante Radiatio		
Nein	3.933	96,1
Ja	158	3,9
Adjuvante Hormontherapie		
Nein	3.984	97,4
Ja	107	2,6

(Adaptiert an (Herkommer et al. 2021))

Im Folgenden wird die Prävalenz von postoperativem Upgrading und Upstaging in den verschiedenen Risikogruppen dargestellt. Je höher die Risikogruppe war, desto häufiger erfolgte ein Upgrading. Hierbei zeigte sich in der FIR 7a-Gruppe mit 13,8 % ein doppelt so hoher Anteil für Upgrading als in der LR-Gruppe mit 7,2 %. (Siehe Abbildung 3) (Herkommer et al. 2021)

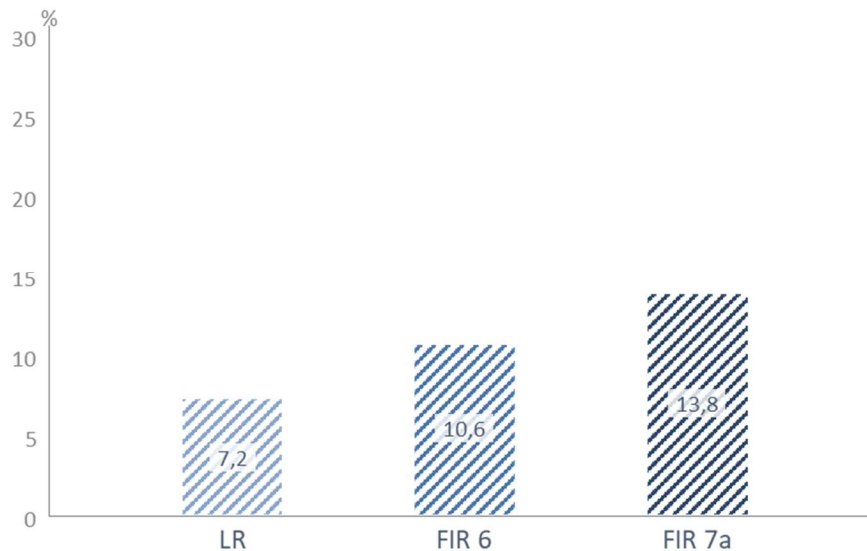


Abbildung 3: Prävalenz von postoperativem Upgrading je nach Risikogruppe

Das niedrigste Risiko für ein Upstaging zeigte sich mit 12,1 % ebenfalls in der LR-Gruppe. Darauf folgten die FIR 7a-Gruppe mit 16,6 % und die FIR 6-Gruppe mit 24,1 %. Upstaging zeigte sich insgesamt häufiger als Upgrading. (Siehe Abbildung 4) (Herkommer et al. 2021)

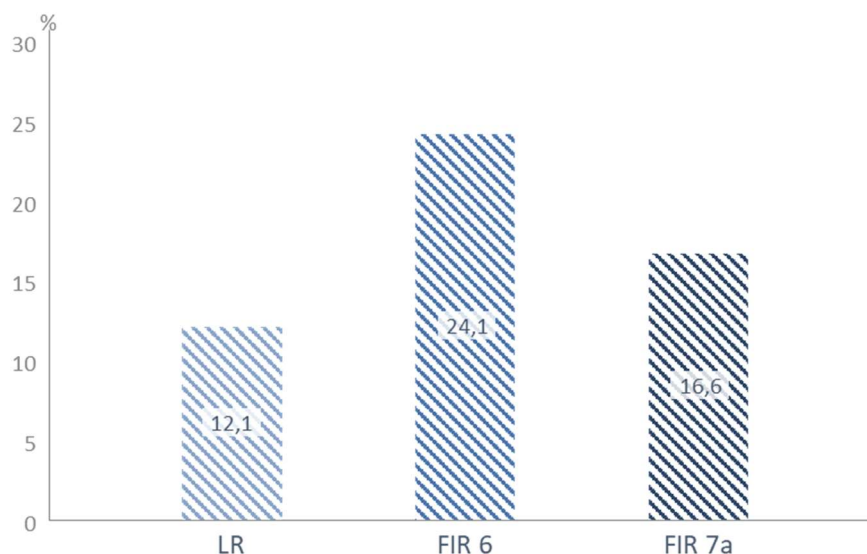


Abbildung 4: Prävalenz von postoperativem Upstaging je nach Risikogruppe

In Abbildung 5 werden Upgrading, Upstaging und deren gemeinsame Schnittmenge dargestellt. In der LR-Gruppe hatten 17,1 % eine Adverse Pathology. 2,2 % der Patienten der LR-Gruppe hatten sowohl ein Upgrading als auch ein Upstaging. In der FIR 6-Gruppe hatten 29,0 % eine Adverse Pathology. Sowohl ein Upgrading als auch ein Upstaging hatten 5,7 % der FIR 6-Gruppe. In der FIR 7a-Gruppe hatten 26,3 % eine Adverse Pathology. Sowohl ein Upgrading als auch ein Upstaging hatten 4,1 % der FIR 7a-Gruppe.

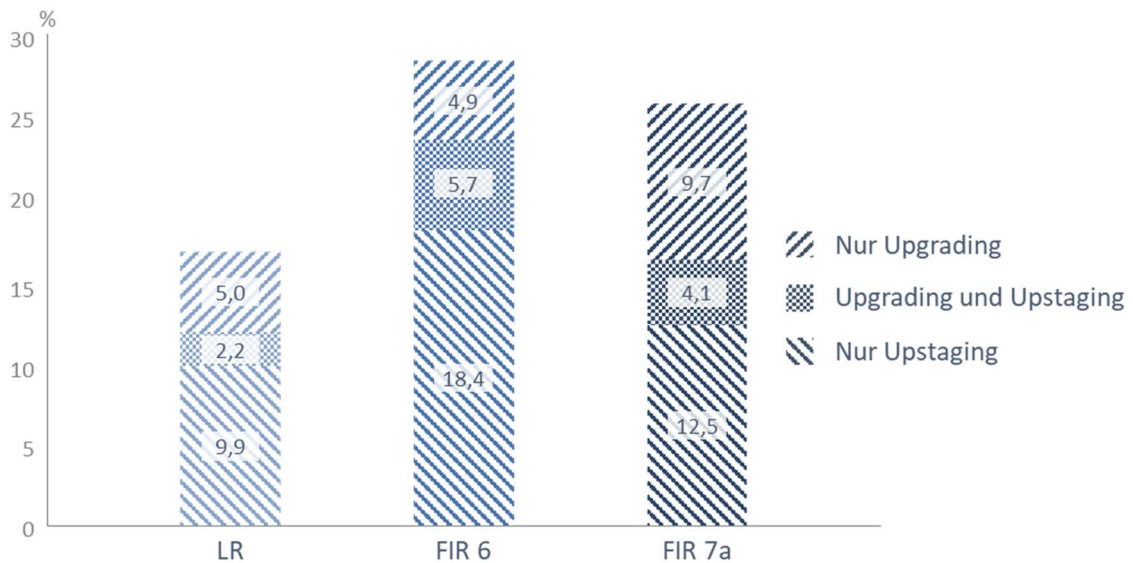


Abbildung 5: Prävalenz von Adverse Pathology und Schnittmenge von Upgrading und Upstaging je nach Risikogruppe

3.4 Prädiktoren für postoperatives Upgrading und Upstaging bei Low-Risk Prostatakarzinom

Es wurden mögliche Prädiktoren für postoperatives Upgrading und Upstaging bei Low-Risk PCa-Patienten (n = 2.607) mithilfe von einfachen und multiplen Regressionsmodellen analysiert. Prädiktoren für Upgrading und Prädiktoren für Upstaging wurden hierbei getrennt betrachtet.

3.4.1 Upgrading bei Low-Risk Prostatakarzinom

In der LR-Gruppe waren in der einfachen und multiplen Regressionsanalyse ein höheres Alter bei RP und ein höherer initialer PSA-Wert signifikant mit einem postoperativen Upgrading assoziiert. Im multiplen Modell zeigte sich zudem eine statistisch signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für Upgrading, wenn Patienten zusätzlich an einem nicht urologischen Krebs erkrankt waren. (Siehe Tabelle 5)

Tabelle 5: Prädiktoren für postoperatives Upgrading bei Low-Risk Prostatakarzinom

Parameter	Einfache Regression		Multiple Regression	
	OR	[95% KI]	p	p
Präoperative Parameter				
Alter bei radikaler Prostatektomie in Jahren [stetig]	1,06	[1,03-1,09]	<0,001	<0,001
Initialer PSA (ng/ml) [stetig]	1,15	[1,07-1,25]	<0,001	0,001
Klinisches Tumorstadium [Ref. cT1c]			0,559	
cT2a	1,11	[0,78-1,59]		
Onkologische Familienanamnese				
Familienanamnese für Prostatakarzinom [Ref. Sporadisch]			0,893	
Familiär	0,92	[0,62-1,38]		
Hereditär	0,91	[0,52-1,61]		
Familienanamnese für letales Prostatakarzinom [Ref. Negativ]			0,213	
Positiv	0,53	[0,19-1,45]		
Familienanamnese für andere Krebsarten [Ref. Negativ]			0,515	
Positiv	1,11	[0,82-1,49]		
Weitere Krebserkrankungen des Patienten				
Urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,225	
Ja	0,49	[0,15-1,56]		
Nicht urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,061	0,041
Ja	0,55	[0,30-1,03]	0,52	[0,28-0,97]

(Adaptiert an (Herkommer et al. 2021))

3.4.2 Upstaging bei Low-Risk Prostatakarzinom

In der LR-Gruppe zeigte sich ein höherer initialer PSA-Wert sowohl in der einfachen als auch multiplen Regressionsanalyse als Prädiktor für ein Upstaging. Das Patientenalter bei RP, die Familienanamnese und die Krebsanamnese des Patienten beeinflussten das Risiko für ein Upstaging nicht signifikant. (Siehe Tabelle 6)

Tabelle 6: Prädiktoren für postoperatives Upstaging bei Low-Risk Prostatakarzinom

Parameter	Einfache Regression		Multiple Regression	
	OR	[95% KI]	p	p
Präoperative Parameter				
Alter bei radikaler Prostatektomie in Jahren [stetig]	1,02	[1,00-1,04]	0,083	
Initialer PSA (ng/ml) [stetig]	1,18	[1,11-1,26]	<0,001	1,18 [1,11-1,26] <0,001
Klinisches Tumorstadium [Ref. cT1c cT2a]	0,81	[0,60-1,10]	0,175	
Onkologische Familienanamnese				
Familienanamnese für Prostatakarzinom [Ref. Sporadisch]			0,064	
Familiär	1,39	[1,04-1,86]		
Hereditär	1,27	[0,84-1,93]		
Familienanamnese für letales Prostatakarzinom [Ref. Negativ]			0,092	
Positiv	1,57	[0,93-2,64]		
Familienanamnese für andere Krebsarten [Ref. Negativ]			0,824	
Positiv	0,97	[0,77-1,23]		
Weitere Krebserkrankungen des Patienten				
Urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,486	
Ja	1,25	[0,67-2,33]		
Nicht urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,951	
Ja	1,01	[0,69-1,50]		

(Adaptiert an (Herkommer et al. 2021))

3.5 Prädiktoren für postoperatives Upgrading und Upstaging bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score ≤ 6

In der FIR 6-Gruppe (n = 630) wurden einfache und multiple Regressionsmodelle für das postoperative Upgrading und Upstaging berechnet. Prädiktoren für Upgrading und Prädiktoren für Upstaging wurden hierbei getrennt betrachtet.

3.5.1 Upgrading bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score ≤ 6

In der FIR 6-Gruppe gab es keine signifikanten Assoziationen zwischen Upgrading und den einzelnen Parametern. In der multiplen Regression lagen, während der Backward-Selektion, alle betrachteten Parameter über dem Selektionslevel von 5 % und wurden aus dem Modell entfernt. (Siehe Tabelle 7)

Tabelle 7: Prädiktoren für postoperatives Upgrading bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score ≤ 6

Parameter	Einfache Regression		Multiple Regression	
	OR	[95% KI]	p	p
Präoperative Parameter				
Alter bei radikaler Prostatektomie in Jahren [stetig]	1,01	[0,97-1,06]	0,550	
Initialer PSA (ng/ml) [stetig]	1,05	[0,96-1,16]	0,283	
Klinisches Tumorstadium [Ref. cT1c cT2a]	1,10	[0,63-1,94]	0,733	
Onkologische Familienanamnese				
Familienanamnese für Prostatakarzinom [Ref. Sporadisch]			0,194	
Familiär	0,45	[0,19-1,07]		
Hereditär	1,03	[0,35-3,04]		
Familienanamnese für letales Prostatakarzinom [Ref. Negativ]			0,810	
Positiv	0,83	[0,19-3,66]		
Familienanamnese für andere Krebsarten [Ref. Negativ]	1,33	[0,80-2,21]	0,281	
Positiv				
Weitere Krebserkrankungen des Patienten				
Urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]	1,21	[0,35-4,17]	0,769	
Ja				
Nicht urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]	1,63	[0,73-3,64]	0,233	
Ja				

(Adaptiert an (Herkommer et al. 2021))

3.5.2 Upstaging bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score ≤ 6

In der FIR 6-Gruppe gab es keine signifikanten Assoziationen zwischen Upstaging und den einzelnen Parametern. In der multiplen Regression lagen, während der Backward-Selektion, alle betrachteten Parameter über dem Selektionslevel von 5 % und wurden aus dem Modell entfernt. (Siehe Tabelle 8)

Tabelle 8: Prädiktoren für postoperatives Upstaging bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score ≤ 6

Parameter	Einfache Regression		Multiple Regression			
	OR	[95% KI]	p	OR	[95% KI]	p
Präoperative Parameter						
Alter bei radikaler Prostatektomie in Jahren [stetig]	1,00	[0,97-1,03]	0,936			
Initialer PSA (ng/ml) [stetig]	1,00	[0,94-1,08]	0,943			
Klinisches Tumorstadium [Ref. cT1c] cT2a			0,238			
	0,77	[0,50-1,19]				
Onkologische Familienanamnese						
Familienanamnese für Prostatakarzinom [Ref. Sporadisch]			0,117			
Familiär	0,56	[0,32-0,98]				
Hereditär	1,09	[0,49-2,41]				
Familienanamnese für letales Prostatakarzinom [Ref. Negativ]			0,292			
Positiv	0,52	[0,15-1,77]				
Familienanamnese für andere Krebsarten [Ref. Negativ]			0,083			
Positiv	1,38	[0,96-2,00]				
Weitere Krebserkrankungen des Patienten						
Urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,473			
Ja	1,39	[0,56-3,46]				
Nicht urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,876			
Ja	1,05	[0,55-2,03]				

(Adaptiert an (Herkommer et al. 2021))

3.6 Prädiktoren für postoperatives Upgrading und Upstaging bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a

In der FIR 7a-Gruppe (n = 854) wurden einfache und multiple Regressionsmodelle für das postoperative Upgrading und Upstaging berechnet. Prädiktoren für Upgrading und Prädiktoren für Upstaging wurden hierbei getrennt betrachtet.

3.6.1 Upgrading bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a

In der FIR 7a-Gruppe waren ein höherer initialer PSA-Wert und ein höheres klinisches Tumorstadium, sowohl im einfachen als auch im multiplen Regressionsmodell signifikant mit einem postoperativen Upgrading assoziiert. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu der Familienanamnese oder weiteren Krebserkrankungen des Patienten. (Siehe Tabelle 9)

Tabelle 9: Prädiktoren für postoperatives Upgrading bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a

Parameter	Einfache Regression		Multiple Regression			
	OR	[95% KI]	p	OR	[95% KI]	p
Präoperative Parameter						
Alter bei radikaler Prostatektomie in Jahren [stetig]	1,03	[1,00-1,06]	0,052			
Initialer PSA (ng/ml) [stetig]	1,14	[1,03-1,27]	0,013	1,14	[1,03-1,26]	0,013
Klinisches Tumorstadium [Ref. cT1c]			0,023			0,022
cT2a	1,73	[1,08-2,76]		1,73	[1,08-2,78]	
Onkologische Familienanamnese						
Familienanamnese für Prostatakarzinom [Ref. Sporadisch]			0,450			
Familiär	0,73	[0,44-1,22]				
Hereditär	0,78	[0,30-2,02]				
Familienanamnese für letales Prostatakarzinom [Ref. Negativ]			0,233			
Positiv	0,42	[0,10-1,76]				
Familienanamnese für andere Krebsarten [Ref. Negativ]			0,729			
Positiv	0,93	[0,63-1,38]				
Weitere Krebserkrankungen des Patienten						
Urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,783			
Ja	1,15	[0,43-3,04]				
Nicht urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,698			
Ja	1,14	[0,58-2,24]				

(Adaptiert an (Herkommer et al. 2021))

3.6.2 Upstaging bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a

In der FIR 7a-Gruppe waren in der einfachen Regressionsanalyse ein höheres Alter bei RP und ein höherer initialer PSA-Wert signifikant mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Upstaging assoziiert. Im multiplen Modell wurde der Parameter Alter bei RP eliminiert, als Prädiktor für Upstaging zeigte sich ein höherer initialer PSA-Wert. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu der Familienanamnese oder weiteren Krebserkrankungen des Patienten. (Siehe Tabelle 10)

Tabelle 10: Prädiktoren für postoperatives Upstaging bei Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a

Parameter	Einfache Regression		Multiple Regression	
	OR	[95% KI]	p	p
Präoperative Parameter				
Alter bei radikaler Prostatektomie in Jahren [stetig]	1,03	[1,01-1,06]	0,029	
Initialer PSA (ng/ml) [stetig]	1,16	[1,05-1,27]	0,003	1,16 [1,05-1,27] 0,003
Klinisches Tumorstadium [Ref. cT1c] cT2a			0,192	
	0,70	[0,41-1,20]		
Onkologische Familienanamnese				
Familienanamnese für Prostatakarzinom [Ref. Sporadisch]			0,221	
Familiär	1,04	[0,67-1,61]		
Hereditär	0,52	[0,18-1,48]		
Familienanamnese für letales Prostatakarzinom [Ref. Negativ]			0,525	
Positiv	0,71	[0,25-2,05]		
Familienanamnese für andere Krebsarten [Ref. Negativ]			0,953	
Positiv	1,01	[0,70-1,45]		
Weitere Krebserkrankungen des Patienten				
Urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,064	
Ja	0,15	[0,02-1,11]		
Nicht urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,948	
Ja	1,02	[0,53-1,95]		

(Adaptiert an (Herkommer et al. 2021))

3.7 Prädiktoren für postoperatives Upgrading und Upstaging in der gesamten Studienpopulation

Im Folgenden wurden Regressionsmodelle der gesamten Studienpopulation unabhängig von der Risikogruppe berechnet.

3.7.1 Upgrading in der gesamten Studienpopulation

In der gesamten Studienpopulation waren in der einfachen Regressionsanalyse ein höheres Alter bei RP und ein höherer initialer PSA-Wert signifikant mit postoperativem Upgrading assoziiert. Diese Parameter zeigten sich auch in der multiplen Regressionsanalyse als Prädiktoren für postoperatives Upgrading. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu der Familienanamnese oder weiteren Krebserkrankungen des Patienten. (Siehe Tabelle 11)

Tabelle 11: Prädiktoren für postoperatives Upgrading in der gesamten Studienpopulation

Parameter	Einfache Regression		Multiple Regression	
	OR	[95% KI]	p	p
Präoperative Parameter				
Alter bei radikaler Prostatektomie in Jahren [stetig]	1,04	[1,03-1,06]	<0,001	1,04 [1,03-1,09] <0,001
Initialer PSA (ng/ml) [stetig]	1,07	[1,03-1,10]	<0,001	1,06 [1,03-1,09] <0,001
Klinisches Tumorstadium [Ref. cT1c]			0,131	
cT2a	1,21	[0,94-1,56]		
Onkologische Familienanamnese				
Familienanamnese für Prostatakarzinom [Ref. Sporadisch]			0,224	
Familiär	0,79	[0,58-1,06]		
Hereditär	0,83	[0,53-1,29]		
Familienanamnese für letales Prostatakarzinom [Ref. Negativ]			0,090	
Positiv	0,54	[0,26-1,10]		
Familienanamnese für andere Krebsarten [Ref. Negativ]			0,603	
Positiv	1,06	[0,85-1,31]		
Weitere Krebserkrankungen des Patienten				
Urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,639	
Ja	0,86	[0,46-1,61]		
Nicht urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,377	
Ja	0,84	[0,57-1,24]		

(Adaptiert an (Herkommer et al. 2021))

3.7.2 Upstaging in der gesamten Studienpopulation

In der gesamten Studienpopulation waren in der einfachen Regressionsanalyse ein höheres Alter bei RP, ein höherer initialer PSA-Wert und ein höheres klinisches Tumorstadium signifikant mit postoperativem Upstaging assoziiert. Diese Parameter zeigten sich auch in der multiplen Regressionsanalyse als Prädiktoren für postoperatives Upstaging. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu der Familienanamnese oder weiteren Krebserkrankungen des Patienten. (Siehe Tabelle 12)

Tabelle 12: Prädiktoren für postoperatives Upstaging in der gesamten Studienpopulation

Parameter	Einfache Regression		Multiple Regression	
	OR	[95% KI]	p	p
Präoperative Parameter				
Alter bei radikaler Prostatektomie in Jahren [stetig]	1,02	[1,01-1,03]	0,004	1,02 [1,01-1,03] 0,041
Initialer PSA (ng/ml) [stetig]	1,11	[1,08-1,13]	<0,001	1,11 [1,08-1,13] <0,001
Klinisches Tumorstadium [Ref. cT1c]			0,047	0,030
cT2a	0,80	[0,64-0,99]		0,78 [0,62-0,98]
Onkologische Familienanamnese				
Familienanamnese für Prostatakarzinom [Ref. Sporadisch]			0,791	
Familiär	1,08	[0,87-1,35]		
Hereditär	1,00	[0,71-1,41]		
Familienanamnese für letales Prostatakarzinom [Ref. Negativ]			0,696	
Positiv	1,09	[0,71-1,69]		
Familienanamnese für andere Krebsarten [Ref. Negativ]			0,587	
Positiv	1,05	[0,88-1,25]		
Weitere Krebserkrankungen des Patienten				
Urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,881	
Ja	0,96	[0,60-1,56]		
Nicht urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,950	
Ja	0,99	[0,74-1,33]		

(Adaptiert an (Herkommer et al. 2021))

3.8 Prädiktoren für postoperatives Upgrading von Low- oder Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score ≤ 6 zu Favorable-Intermediate-Risk Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a

In einem zusätzlichen Modell wurde das Upgrading von einem LR oder FIR mit Gleason-Score ≤ 6 zu einem FIR mit Gleason-Score 7a analysiert. Ein höherer initialer PSA-Wert zeigte sich als Prädiktor für postoperatives Upgrading. Eine weitere nicht urologische Krebserkrankung des Patienten ging mit einer statistisch signifikant niedrigeren Wahrscheinlichkeit für postoperatives Upgrading einher. Im multiplen Regressionsmodell gab es keinen Zusammenhang zu einer positiven Familienanamnese. (Siehe Tabelle 13)

Tabelle 13: Prädiktoren für postoperatives Upgrading von Gleason-Score ≤ 6 zu Gleason-Score 7a

Parameter	Einfache Regression		Multiple Regression	
	OR	[95% KI]	p	p
Präoperative Parameter				
Alter bei radikaler Prostatektomie in Jahren [stetig]	0,99	[0,98-1,01]	0,141	
Initialer PSA (ng/ml) [stetig]	1,05	[1,03-1,07]	<0,001	1,05 [1,02-1,07] <0,001
Klinisches Tumorstadium [Ref. cT1c]			0,146	
cT2a	0,86	[0,70-1,05]		
Onkologische Familienanamnese				
Familienanamnese für Prostatakarzinom [Ref. Sporadisch]			0,035	
Familiär	1,20	[0,97-1,50]		
Hereditär	0,74	[0,53-1,04]		
Familienanamnese für letales Prostatakarzinom [Ref. Negativ]			0,246	
Positiv	0,77	[0,49-1,20]		
Familienanamnese für andere Krebsarten [Ref. Negativ]			0,339	
Positiv	0,92	[0,78-1,09]		
Weitere Krebserkrankungen des Patienten				
Urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,360	
Ja	0,80	[0,49-1,29]		
Nicht urologische Krebserkrankung [Ref. Nein]			0,011	0,014
Ja	0,67	[0,50-0,91]		0,68 [0,51-0,93]

(Adaptiert an (Herkommer et al. 2021))

4 Diskussion

Die Active Surveillance (AS) wurde in den letzten Jahren zunehmend als primäre Therapiestrategie bei Low-Risk (LR) Prostatakarzinom (PCa) eingesetzt und wird für diese Risikogruppe als sichere Therapiestrategie angesehen. Einige Leitlinien empfehlen den Einsatz auch bei Favorable-Intermediate-Risk (FIR) PCa. (Sanda et al. 2018, National Comprehensive Cancer Network 2021) Um einen Patienten adäquat beraten zu können, damit er sich für die für ihn geeignetste Therapie entscheidet, ist eine möglichst korrekte prätherapeutische Klassifizierung des PCa in Risikogruppen wichtig. In die prätherapeutische Klassifikation fließen neben der Höhe des prostataspezifischen Antigens (PSA) und dem Befund der digital-rektalen Untersuchung (DRU) vor allem der histopathologische Befund der Prostatabiopsien ein. Bei radikal prostatovesikulektomierten Patienten entspricht der präoperative histopathologische Befund der Biopsie häufig nicht dem endgültigen, postoperativen Befund des Prostatektomiepräparats. In ca. 1/3 der Fälle ist das endgültige Ergebnis schlechter als präoperativ angenommen, dies wird als postoperatives Upgrading bzw. Upstaging bezeichnet (Yang et al. 2019). Bei Patienten, die mittels AS therapiert werden, ist von gleich hohen Raten an Fehlklassifizierungen auszugehen. Der zeitnahe, postbiopsische Ausschluss eines Upgradings bzw. Upstagings ist bei ihnen jedoch nicht möglich. Erst im Verlauf kann in Rebiopsien ein eventuelles Upgrading oder Upstaging diagnostiziert werden. Eine falsch zu niedrige prätherapeutische Risikoeinschätzung könnte zur Folge haben, dass sich Patienten aufgrund des angenommenen niedrigen Risikos für eine AS entscheiden, obwohl sie für diese Therapie nicht geeignet sind. Um diejenigen Patienten zu selektionieren, deren Risiko für Upgrading und Upstaging gering ist und die somit für die AS geeignet sind, ist es wichtig, Prädiktoren für Upgrading und Upstaging bei radikal prostatektomierten Patienten zu identifizieren.

In der vorliegenden Studie wurden in einem deutschlandweiten Kollektiv an insgesamt 4.091 LR- oder FIR-PCa-Patienten die Prävalenz von postoperativem Upgrading und Upstaging erhoben und Prädiktoren hierfür identifiziert. Hierbei wurden besonders die onkologische Familien- und Eigenanamnese aber auch soziodemographische und klinische Faktoren mittels einfacher und multipler

Regressionsanalysen auf Assoziationen mit postoperativem Upgrading und Upstaging hin analysiert.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Einteilung in Risikogruppen anhand der Kriterien der AUA-Leitlinie (American Urological Association). LR wurde definiert als: cT1c–2a, Gleason-Score ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml. Innerhalb der FIR-Gruppe wurden die Patienten aufgrund der bekannten Heterogenität (Beauval et al. 2017), je nach Gleason-Score, getrennt in den Analysen betrachtet als FIR mit Gleason-Score ≤ 6 (FIR 6): cT1c–2a, Gleason-Score ≤ 6 , PSA 10–20 ng/ml, sowie FIR mit Gleason-Score 7a (FIR 7a): cT1c–2a, Gleason-Score 7a, PSA < 10 ng/ml. (Sanda et al. 2018) Das Studienkollektiv setzte sich zusammen aus 63,1 % LR-, 15,7 % FIR 6- und 21,2 % FIR 7a-Patienten, die zwischen 1994-2019 radikal prostatektomiert wurden.

Upgrading wurde in vorliegender Studie definiert als postoperativer Gleason-Score $\geq 7b$, Upstaging wurde definiert als prostatakapselüberschreitendes Wachstum, also ein postoperatives Tumorstadium $\geq pT3a$ oder dem Befall regionärer Lymphknoten. In vielen Studien wird Upgrading und Upstaging nicht getrennt, sondern gemeinsam dargestellt. Hat ein Patient ein Upgrading und/oder ein Upstaging wird dies als Adverse Pathology (deutsch: ungünstigere Pathologie) bezeichnet. In vorliegender Studie zeigte sich in 20,9 % der Gesamtkohorte eine Adverse Pathology. 9,1 % der Gesamtkohorte hatten ein Upgrading und 14,9 % ein Upstaging. Die Schnittmenge der Patienten, die sowohl ein Upgrading als auch ein Upstaging hatten, waren 3,1 % der Gesamtkohorte. In den drei analysierten Risikogruppen zeigte sich die folgende Verteilung:

- In der LR-Gruppe hatten 17,1 % eine Adverse Pathology. 7,2 % der LR-Gruppe hatten ein Upgrading und 12,1 % ein Upstaging. Sowohl ein Upgrading als auch ein Upstaging hatten 2,2 % der LR-Gruppe.
- In der FIR 6-Gruppe hatten 29,0 % eine Adverse Pathology. 10,6 % der FIR 6-Gruppe hatten ein Upgrading und 24,1 % ein Upstaging. Sowohl ein Upgrading als auch ein Upstaging hatten 5,7 % der FIR 6-Gruppe.
- In der FIR 7a-Gruppe hatten 26,3 % eine Adverse Pathology. 13,8 % der FIR 7a-Gruppe hatten ein Upgrading und 16,6 % ein Upstaging. Sowohl ein Upgrading als auch ein Upstaging hatten 4,1 % der FIR 7a-Gruppe.

Beim Vergleich der Prävalenz von Upgrading bzw. Upstaging in den unterschiedlichen Risikogruppen mit bisherigen Studien fallen große Unterschiede auf. Diese lassen sich vor allem auf die uneinheitliche Definition und Zusammensetzung der Risikogruppen sowie der Definition von Upgrading bzw. Upstaging zurückführen. Upgrading wurde in bisherigen Studien als Gleason-Score $\geq 7a$, $\geq 7b$, ≥ 8 oder als jegliches Ansteigen des Gleason-Scores auf den mindestens nächsthöheren Score definiert. Upstaging wurde meistens wie in vorliegender Studie definiert als Tumorstadium $\geq pT3a$ oder dem Befall regionärer Lymphknoten, teilweise aber auch als $\geq pT3b$. (Vellekoop et al. 2014, Ploussard et al. 2015, Patel et al. 2018, Yang et al. 2019)

In einer Studie von Vellekoop et al. an einem schwedischen LR-Kollektiv wurden 4.500 radikal prostatektomierte PCa-Patienten auf postoperatives Upgrading oder Upstaging untersucht. In der Gesamtkohorte zeigte sich mit 50 % eine sehr hohe Rate an Adverse Pathology. In dieser Studie wurden die Einschlusskriterien von sechs verschiedenen AS-Protokollen getestet. Anhand der AS-Protokolle wurden sechs Subgruppen mit verschiedenen Einschlusskriterien gebildet. Die Patienten wurden jeder Subgruppe zugeordnet, deren Einschlusskriterien sie erfüllten, sodass manche Patienten mehreren Subgruppen zugeordnet wurden. Allen Patienten gemeinsam war ein Gleason-Score ≤ 6 in der Biopsie. Upgrading und Upstaging wurde in allen sechs Subgruppen gleich definiert: Upgrading sehr streng als Gleason-Score $\geq 7a$ und Upstaging wurde definiert als Tumorstadium $\geq pT3a$. Innerhalb der sechs Subgruppenanalysen der Daten von Patienten, die für AS geeignet gewesen wären, zeigten sich Raten von Adverse Pathology zwischen 38 % bei einem durch sehr strenge Einschlusskriterien kleinen, selektionierten Kollektiv, bis 46 % bei weniger strengen Einschlusskriterien, die aber von einem größeren Anteil der Patienten erfüllt wurden. (Vellekoop et al. 2014) Im Vergleich zu der LR-Gruppe der vorliegenden Studie sind die Raten an Adverse Pathology bei Vellekoop et al. sehr hoch (Vellekoop et al.: 38–50 % vs. vorliegende Studie: 17,1 %). Der Unterschied kann am ehesten mit den verschiedenen Einschlusskriterien sowie der strengen Definition des Upgradings in der Studie von Vellekoop et al. erklärt werden (Upgrading: Vellekoop et al. bereits bei einem postoperativen Gleason-Score $\geq 7a$; vorliegende Studie erst ab $\geq 7b$). Des Weiteren zeigen die Ergebnisse der Studie von Vellekoop et al., dass der Einschluss anhand von strengen Kriterien die Rate an Upgrading und Upstaging stark beeinflussen kann. (Vellekoop et al. 2014)

Patel et al. führten in einem amerikanischen Kollektiv eine Studie zur Prävalenz und zu Prädiktoren von Upgrading und Upstaging bei LR- und IR-PCa durch. Es wurden insgesamt 115.618 radikal prostatektomierte Patienten untersucht. Upgrading und Upstaging wurden gemeinsam als Adverse Pathology betrachtet. Die Einschlusskriterien für die LR-Gruppe waren identisch zur vorliegenden Studie. Für die Einschlusskriterien in die IR-Gruppe wurden insgesamt fünf unterschiedliche Protokolle angewendet. Unter anderem gab es eine IR-Gruppe mit Gleason-Score 6, diese wurde definiert als das zusätzliche Vorhandensein von einem der folgenden beiden Risikofaktoren: cT2b oder PSA 10-20 ng/ml. Des Weiteren gab es eine IR-Gruppe mit Gleason-Score 7a, die durch folgende weitere Kriterien definiert war: \leq cT2b oder PSA < 20 ng/ml. Upgrading wurde definiert als Gleason-Score \geq 7b, Upstaging wurde definiert als Tumorstadium \geq pT3b oder das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen. In der LR-Gruppe hatten 6,8 %, in der IR-Gruppe mit Gleason-Score 6 hatten 13,7 % und in der IR-Gruppe mit Gleason-Score 7a hatten 20,8 % eine Adverse Pathology. (Patel et al. 2018) Beim Vergleich der vorliegenden Studie mit der von Patel et al., fallen höhere Raten an Adverse Pathology in der vorliegenden Studie auf (Patel et al.: LR: 6,8 %, IR 6: 13,7 %, IR 7a: 20,8 % vs. vorliegende Studie: LR: 17,1 %; FIR 6: 29,0 %, FIR 7a: 26,4 %). Die Unterschiede könnten durch die unterschiedlichen Definitionen der Risikogruppen und des Upstagings sowie dem unterschiedlichen Rekrutierungszeitraum (Patel et al.: 2009–2013; vs. vorliegende Studie: 1994–2019) begründet werden. (Patel et al. 2018)

Yang et al. führten an insgesamt 10.089 PCa-Patienten eine Studie zur Prävalenz und zu Prädiktoren bezüglich Upgrading und Upstaging an einem FIR 7a-Kollektiv durch. Die Einschlusskriterien waren sehr ähnlich zu der FIR 7a-Gruppe der vorliegenden Studie, es gab ein zusätzliches Ausschlusskriterium. Von Yang et al. wurden Patienten mit \geq 50 % positiven Stanzzyllindern in der Prostatabiopsie aus der Studie ausgeschlossen. Upgrading wurde definiert als Gleason-Score \geq 7b oder (anders als in der vorliegenden Studie) als das Vorhandensein eines tertiären Gleason 5-Musters und betraf 17,8 % des Studienkollektivs. Das Upstaging wurde identisch zur vorliegenden Studie definiert und trat bei 16,9 % der Studienpopulation auf. (Yang et al. 2019) Würde man das Upgrading so definieren, wie in vorliegender Studie, was anhand von dargestellten Ergebnissen möglich ist, hatten in der Studie von Yang et al. 15,5 % ein Upgrading. Diese Rate entspricht in etwa der Rate an

Upgrading der FIR 7a-Gruppe der vorliegenden Studie (13,8 %). Auch die Rate des Upstaging bei Yang et al. (16,9 %) ist der der FIR 7a-Gruppe der vorliegenden Studie (16,6 %) sehr ähnlich. (Yang et al. 2019)

Die Prävalenzen von Upgrading und Upstaging der vorliegenden Studie sind schwierig mit der bisherigen Literatur zu vergleichen, weil bisherige Studien und Leitlinien uneinheitliche Definitionen für Risikogruppen sowie für Upgrading und Upstaging verwenden. Insgesamt zeigt sich jedoch, dass Upgrading und Upstaging einen großen Anteil der PCa-Patienten betrifft und dass Patienten mit FIR-PCa mit einer höheren Wahrscheinlichkeit davon betroffen sind als Patienten mit LR-PCa.

Um innerhalb der Risikogruppen besser abschätzen zu können, welche Patienten eine niedrige Wahrscheinlichkeit für ein Upgrading bzw. Upstaging haben und somit als geeignet für die AS gelten, ist die Kenntnis von Prädiktoren essenziell.

Die Patienten der vorliegenden Studie hatten zum Zeitpunkt der Operation ein durchschnittliches Alter von 64,1 Jahren und zum Zeitpunkt der Diagnose einen durchschnittlichen PSA-Wert von 7,0 ng/ml. Eine suspekta DRU hatten 21,3 % der Patienten.

Ein höheres Alter bei radikaler Prostatovesikulektomie zeigte sich in der vorliegenden Studie im multiplen Regressionsmodell als signifikant prädiktiv für ein postoperatives Upgrading in der LR-Gruppe ($p < 0,001$). Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein höheres Alter bei radikaler Prostatektomie als signifikant prädiktiv für postoperatives Upgrading ($p < 0,001$) und Upstaging ($p = 0,041$). In bisherigen Studien zeigte sich ein höheres Alter ebenfalls als signifikanter Prädiktor für Upgrading bzw. Upstaging (Busch et al. 2014, Vellekoop et al. 2014, Herlemann et al. 2017, Patel et al. 2018, Yang et al. 2019, Jansson et al. 2020). Bisher gibt es keine Erklärung für den Zusammenhang von Upgrading bzw. Upstaging mit einem höheren Alter. Autoren anderer Studien vermuten, dass ältere Patienten eine aggressivere Tumorbilogie haben. (Sun et al. 2009, Gershman et al. 2013) Ob aufgrund des höheren Risikos für Upgrading und Upstaging bei älteren Patienten auf eine AS verzichtet werden sollte, ist aufgrund des ebenfalls erhöhten Risikos für Komplikationen und Nebenwirkungen bei der Durchführung aktiver Therapien, umstritten (Lu-Yao et al. 1999, Daskivich et al. 2011).

Der PSA-Wert ging in der vorliegenden Studie als stetiger Parameter in die multiplen Regressionsmodelle ein. Ein höherer initialer PSA-Wert zeigte sich als Prädiktor sowohl für Upgrading als auch für Upstaging in der LR-Gruppe (jeweils $p \leq 0,001$), in der FIR 7a-Gruppe (Upgrading: $p = 0,013$ bzw. Upstaging: $p = 0,003$), in der gesamten Studienpopulation (jeweils $p < 0,001$) und für ein Upgrading eines Gleason-Scores von 6 auf 7a ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse sind kongruent mit den Ergebnissen bisheriger Studien, in denen sich ein höherer PSA-Wert ebenfalls als signifikant prädiktiv für postoperatives Upgrading bzw. Upstaging zeigte (Vellekoop et al. 2014, Patel et al. 2018, Yang et al. 2019, Jansson et al. 2020). Die positive Assoziation zwischen höherem PSA-Wert und häufigerem Upstaging sowie die Definition der Risikogruppen, könnte erklären, warum in der vorliegenden Studie Patienten der niedrigeren FIR 6-Gruppe (PSA 10-20 ng/ml) häufiger von Upstaging betroffen waren als Patienten der höheren FIR 7a-Gruppe (PSA < 10 ng/ml).

Bisherige Studien analysierten auch den Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit für Upgrading bzw. Upstaging und der PSA-Dichte, also dem Verhältnis von PSA-Wert und Prostatavolumen. Eine höhere PSA-Dichte zeigte sich in bisherigen Studien als signifikanter Prädiktor für Upgrading bzw. Upstaging. (Vellekoop et al. 2014, Ploussard et al. 2015, Morlacco et al. 2017, Jansson et al. 2020) In der vorliegenden Studie waren die Daten zur PSA Dichte und zum Prostatavolumen nicht vorhanden, könnten aber Confounder zwischen der Höhe des PSA-Werts und der Wahrscheinlichkeit für ein Upgrading oder Upstaging sein.

Der Stellenwert der DRU wird aktuell in der Fachliteratur diskutiert. Die Qualität der Untersuchung ist stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, somit besteht eine hohe Interobservervariabilität. Die Untersuchungsergebnisse sind schwer quantifizierbar, darum ist der Vergleich mit Vorbefunden kaum möglich. Zudem hat die Untersuchungsmethode eine geringe Sensitivität und wird deshalb im Rahmen der PCa-Früherkennung immer unwichtiger. Die S3-Leitlinie Prostatakarzinom von 2021 schwächte darum den Empfehlungsgrad für die Durchführung einer DRU zur PCa-Früherkennung von „sollte“ durchgeführt werden zu „kann“ durchgeführt werden ab und sieht die alleinige DRU hierfür als nicht geeignet an. Die Bedeutung der DRU für die Bestimmung des klinischen Tumorstadiums (Staging) und der Auswahl möglicher Therapieoptionen, bleibt jedoch von zentraler Bedeutung. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021) In der vorliegenden Studie wurde das Ergebnis

der DRU als Prädiktor für Upgrading und Upstaging mit in das multiple Regressionsmodell aufgenommen. Eine suspekte DRU war ein negativer Prädiktor für ein Upstaging in der Gesamtkohorte ($p = 0,030$), aber ein positiver Prädiktor für ein Upgrading in der FIR 7a-Gruppe ($p = 0,022$). In bisherigen Studien wurden vor allem positive Assoziationen zwischen einer suspekten DRU und Upgrading bzw. Upstaging gefunden (Morlacco et al. 2017, Yang et al. 2019, Jansson et al. 2020).

Zunehmend wird der Befund der DRU zur Bestimmung des Tumorstadiums durch die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata ergänzt. Ob eine mpMRT in der Bestimmung des klinischen Tumorstadiums überlegen ist, wurde in einer Studie von Soeterik et al. an insgesamt 1.683 Patienten analysiert. Alle Patienten wurden mittels DRU und mpMRT untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass in etwa einem Drittel der Fälle das Tumorstadium, das mithilfe der mpMRT bestimmt wurde, höher war als das der DRU. Des Weiteren wurde die Sensitivität in der Detektion von prostatakapselüberschreitenden Tumoren ($\geq T3a$) an allen radikal prostatektomierten Patienten der Kohorte bestimmt. Die mpMRT hatte eine höhere Sensitivität als die DRU (mpMRT Sensitivität: 51 %; DRU Sensitivität: 12 %). Daher sollte die mpMRT laut Soeterik et al. als bevorzugtes Tool für die Bestimmung des klinischen Tumorstadiums genutzt werden. (Soeterik et al. 2021)

In der vorliegenden Studie wurde aufgrund des langen Rekrutierungszeitraums und der erst innerhalb der letzten Jahre regelmäßigen Verwendung der mpMRT, nur bei einem kleinen Anteil der Patienten initial eine mpMRT durchgeführt. Aus diesem Grund ist dieser Faktor nicht als Prädiktor in die Studie eingegangen. In einer bisherigen Studie an 509 Patienten wurde beobachtet, dass durch das Berücksichtigen der mpMRT-Untersuchungen das Risiko einer Adverse Pathology besser vorhergesagt werden kann (Falagario et al. 2019).

Mithilfe von mpMRT-Untersuchungen können bei der Biopsie neben rein systematischen Biopsien auch Fusionsbiopsien durchgeführt werden. Das Ultraschallbild als herkömmliche bildgebende Methode wird während der Biopsie mit zuvor angefertigten mpMRT-Bildern übereinander projiziert. Anschließend werden zusätzlich zu den systematischen Biopsien, mittels Targetbiopsien Proben aus den tumorsuspekten Regionen der mpMRT entnommen. Ahdoot et al. untersuchten 2.103 Patienten mit tumorsuspekten Regionen in der mpMRT. Alle Patienten erhielten eine Fusionsbiopsie, die aus systematischen Biopsien und Targetbiopsien

bestand. Anschließend wurden 404 Patienten radikal prostatektomiert und der postoperative Gleason-Score des Prostatektomiepräparats mit dem präoperativen Gleason-Score aus der kombinierten Fusionsbiopsie, den Targetbiopsien oder den systematischen Biopsien verglichen und Upgradingraten berechnet. Bei Berücksichtigung der kombinierten Fusionsbiopsie gab es mit 3,5 % die niedrigste Rate an Upgrading auf einen Gleason-Score $\geq 7b$. Bei ausschließlicher Berücksichtigung der Targetbiopsien kam es bei 8,7 % zu Upgrading, bei ausschließlicher Berücksichtigung der systematischen Biopsien bei 16,8 % ($p < 0,001$). (Ahdoot et al. 2020) Mithilfe von Fusionsbiopsien können die Raten von Upgrading und Upstaging reduziert werden.

In der vorliegenden Studie war eine weitere nicht urologische Krebserkrankung in der eigenen Anamnese ein signifikanter Prädiktor sowohl für ein selteneres Upgrading von einem LR mit Gleason-Score 6 zu einem FIR mit Gleason-Score 7b (OR 0,52; $p = 0,041$) als auch von einem LR oder FIR mit Gleason-Score 6 auf einen FIR mit Gleason-Score 7a (OR 0,68; $p = 0,014$). Dieser Zusammenhang könnte dadurch erklärt werden, dass Patienten mit einer anderen aktiven oder durchgemachten Krebserkrankung häufiger an Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen und in der Folge ein PCa in einem früheren Stadium gefunden werden kann. Je früher ein PCa diagnostiziert wird, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es der LR-Gruppe zugeordnet werden kann. Die Zugehörigkeit zu einer niedrigeren Risikogruppe geht mit einem geringeren Risiko für Upgrading einher. Eine weitere urologische Krebserkrankung, exklusive dem PCa, in der Anamnese des Patienten ging nicht mit einem signifikant veränderten Risiko für Upgrading oder Upstaging einher. Dieses Ergebnis ist schwierig interpretierbar und könnte mit der geringeren Fallzahl der Patienten mit weiterer urologischer Krebserkrankung zusammenhängen.

Das PCa ist das Karzinom mit dem höchsten Anteil an familiärer Häufung. Jeder 5. PCa-Patient hat mindestens einen erstgradigen Angehörigen, der ebenfalls an PCa erkrankt ist. (Hemminki et al. 2008) Aus bisherigen Studien ist bekannt, dass eine positive Familienanamnese für PCa oder letales PCa mit einem höheren Risiko einhergeht, selbst an einem PCa zu erkranken (Johns und Houlston 2003, Albright et al. 2017). Es gibt auch Hinweise, dass das Risiko an einem PCa zu versterben bei einer positiven Familienanamnese für PCa erhöht ist (Brandt et al. 2010). Die meisten durchgeführten Studien lieferten jedoch bei einer positiven Familien-

anamnese keinen Anhalt für ein höheres Risiko für Upgrading oder Upstaging (Jansson et al. 2020), für einen aggressiveren Tumor (Raheem et al. 2015), für ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie (Brath et al. 2016) oder für einen früheren Progress unter AS (Telang et al. 2017).

Die vorliegende Studie analysierte den Einfluss einer positiven onkologischen Familienanamnese (PCa, letales PCa oder eine andere Krebsart) auf ein postoperatives Upgrading bzw. Upstaging. In der Studienpopulation hatten 18,3 % der Patienten ein familiäres und 7,0 % ein hereditäres PCa (Definition familiär und hereditär siehe 2.4.2 Onkologische Familien- und Eigenanamnese). 3,8 % hatten eine positive Familienanamnese für ein letales PCa. 49,6 % der Patienten hatten eine positive Familienanamnese für eine andere Krebsart. In vorliegender Studie konnte keine Assoziation zwischen einer positiven onkologischen Familienanamnese und einem postoperativen Upgrading oder Upstaging gefunden werden. Auch nach der Unterteilung der heterogenen FIR-Gruppe in FIR 6 und FIR 7a zeigte sich kein signifikanter Effekt.

Die Auswirkung der Familienanamnese auf die Wahrscheinlichkeit für ein Upgrading oder Upstaging wurde zuvor in einer Studie von Jansson et al. an einem schwedischen LR-Kollektiv untersucht. Die Einschlusskriterien unterschieden sich von denen der vorliegenden Studie. Eingeschlossen wurden insgesamt 10.441 Patienten mit den folgenden Tumoreigenschaften: cT1–2, PSA < 10 ng/ml, Gleason-Score \leq 7a, N0, M0, die innerhalb eines Jahres nach Diagnose radikal prostatektomiert wurden und \leq 70 Jahre alt waren. Die Patienten wurden abhängig vom Gleason-Score in eine LR-Gruppe mit Gleason-Score 6 und eine LR-Gruppe mit Gleason-Score 7a aufgeteilt. (Jansson et al. 2020) Die LR-Gruppe mit Gleason-Score 6 ist vergleichbar mit der LR-Gruppe der vorliegenden Studie, die LR-Gruppe mit Gleason-Score 7a ist vergleichbar mit der FIR 7a-Gruppe der vorliegenden Studie. Die Familienanamnese wurde von Jansson et al. ebenfalls in Gruppen eingeteilt, diese sind jedoch nicht mit den in der vorliegenden Studie verwendeten Johns Hopkins Kriterien nach Carter et al. vergleichbar. Upgrading wurde definiert als Gleason-Score \geq 7b, Upstaging wurde definiert als organüberschreitendes Wachstum. Bei Patienten mit LR und Gleason-Score 6 zeigte sich in der Studie von Jansson et al. in 35,8 % ein Upgrading in 17,1 % ein Upstaging (Jansson et al. 2020). Diese Raten sind höher als in der LR-Gruppe der vorliegenden Studie

(Upgrading: 17,1 %; Upstaging 7,2 %). Bei Patienten mit LR und Gleason-Score 7a zeigte sich in der Studie von Jansson et al. ein Upgrading in 19,8 % und ein Upstaging in 29,6 % der Fälle (Jansson et al. 2020). In der FIR 7a-Gruppe der vorliegenden Studie kam es häufiger zum Upgrading und seltener zum Upstaging (Upgrading: 26,4 %; Upstaging: 13,8 %). In dem Kollektiv von Jansson et al. hatten 24,2 % der Patienten mindestens einen erstgradigen Verwandten mit PCa. 3,9 % der Patienten hatten einen erstgradigen Verwandten mit fortgeschrittenem oder letalem PCa. Im multiplen Regressionsmodell wurden die beiden Risikogruppen LR mit Gleason-Score 6 und LR mit Gleason-Score 7a auf Assoziationen zwischen der Familienanamnese und postoperativem Upgrading bzw. Upstaging hin untersucht. Eine positive Familienanamnese für PCa oder für fortgeschrittenes bzw. letales PCa hatte hierbei keinen Einfluss auf das Risiko für ein postoperatives Upgrading oder Upstaging. (Jansson et al. 2020)

Der vorliegenden Studie folgend publizierten Shahait et al. 2021 eine weitere Studie die untersuchte, ob bei PCa eine positive Familienanamnese mit einem höheren Risiko für Adverse Pathology einhergeht. Insgesamt wurden die Daten von 1.320 PCa-Patienten analysiert, die anhand ihres Risikoprofils für AS geeignet gewesen wären und radikal prostatektomiert wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit den folgenden präoperativen Tumoreigenschaften: cT1-2, PSA \leq 10ng/ml, Gleason-Score \leq 6. Patienten, die bei Diagnosestellung älter als 70 Jahre alt waren wurden bis zu einem PSA-Wert von < 15 ng/ml und einem Gleason-Score \leq 7a eingeschlossen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen, eine mit positiver und eine mit negativer Familienanamnese für PCa aufgeteilt. 21,8 % der Patienten hatten eine positive Familienanamnese für PCa. Innerhalb der beiden Gruppen wurde analysiert, wie häufig ein postoperatives Upgrading (postoperativer Gleason-Score \geq 7a bei präoperativem Gleason-Score \leq 6 oder postoperativer Gleason-Score \geq 7b bei präoperativem Gleason-Score 7a), ein Major Upgrading (postoperativer Gleason-Score \geq 8), ein extraprostatiches Wachstum, eine Invasion der Samenblasen, ein positiver chirurgischer Resektionsrand oder ein Lymphknotenbefall auftraten. In allen Punkten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne positive Familienanamnese gefunden werden. (Shahait et al. 2021)

Wie in der vorliegenden Studie hatten sowohl in der Studie von Jansson et al. als auch in der von Shahait et al. diejenigen Patienten mit einer positiven Familienanamnese für PCa kein höheres Risiko für ein postoperatives Upgrading oder Upstaging. In allen drei Studien gab es keinen Hinweis darauf, dass ein aufgrund einer positiven Familienanamnese vermutetes Upgrading oder Upstaging ein Grund sein sollte, auf die Therapieoption einer AS zu verzichten. Die Entscheidung für eine Therapie sollte unabhängig von der Familienanamnese und vor allem mithilfe von klinischen Parametern gefällt werden (Jansson et al. 2020).

In der Praxis werden Therapieempfehlungen jedoch häufig von der Familienanamnese abhängig gemacht. Eine Studie von Rudichuk et al. befragte praktizierende Urologinnen/Urologen, welche Therapieempfehlung sie bei einem Patienten mit LR Gleason-Score 6 PCa je nach Familienanamnese geben würden. 90,6 % der Urologinnen/Urologen gaben an, bei einer negativen Familienanamnese eine AS zu empfehlen. Bei einer positiven Familienanamnese mit erstgradigem Verwandtem, der an einem PCa verstorben war, gaben jedoch nur 46,5 % an, eine AS zu empfehlen. (Rudichuk et al. 2017)

In vorliegender Studie hatten ca. 17 % der LR-, 29 % der FIR 6- und 26 % der FIR 7a-PCa-Patienten nach einer radikalen Prostatektomie ein Upgrading bzw. Upstaging. Ein erhöhtes Risiko bestand vor allem bei höherem Alter bei radikaler Prostatektomie, höherem initialem PSA-Wert sowie bei suspektem Tastbefund. Die onkologische Familienanamnese hatte in den untersuchten Risikogruppen keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit von Upgrading bzw. Upstaging.

Für den klinischen Alltag lässt sich aus dieser Studie folgende Schlussfolgerung ziehen: Männer mit einem FIR-PCa haben eine höhere Rate an postoperativem Upgrading bzw. Upstaging als Patienten der LR-Gruppe und sollten darüber aufgeklärt werden. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Männer mit LR- oder FIR-PCa aufgrund einer positiven Familienanamnese für PCa oder letales PCa ein höheres Risiko für Upgrading bzw. Upstaging haben als Männer mit negativer Familienanamnese und somit für eine AS weniger geeignet wären. Basierend auf den vorliegenden Daten sollte eine positive PCa-Familienanamnese bei diesen Risikogruppen kein Grund sein, auf eine AS zu verzichten. Jedoch ist bei der Durchführung einer AS aufgrund der hohen Upgrading- und Upstagingraten in allen Risikogruppen eine gute Compliance der Patienten notwendig. Für die sichere

Anwendung einer AS ist insbesondere bei FIR-PCa-Patienten die Bereitschaft zur Re-Biopsie nach einem Jahr essenziell, um ein eventuelles Upgrading bzw. Upstaging rechtzeitig detektieren zu können und falls es dazu käme, zeitnah eine definitive Therapie anbieten zu können. Des Weiteren ist der Einsatz moderner Techniken wie der mpMRT und die Probenentnahme mittels Fusionsbiopsie sinnvoll, um das Risiko für eine zu niedrige prätherapeutische Risikoeinschätzung zu reduzieren.

Eine Limitation der vorliegenden Studie ist das retrospektive Studiendesign. Des Weiteren kommt es durch die deutschlandweit von unterschiedlichen Pathologinnen/Pathologen über einen langen Zeitraum hinweg durchgeführten histopathologischen Untersuchungen zu einer Interobservervariabilität. Der Vergleich des Gradings war erschwert, weil innerhalb des Rekrutierungszeitraums 2005 und 2014 kleine Änderungen an der Leitlinie der ISUP (International Society of Urological Pathology) zum Grading beim PCa vorgenommen wurden. Die Untersuchung von Upgrading und Upstaging bei AS-Patienten selbst ist nicht möglich, da der Ausschluss einer Adverse Pathology immer erst nach einer kompletten Entfernung und histopathologischen Aufarbeitung der gesamten Prostata und der Lymphknoten erfolgen kann. Die Anwendbarkeit der an operierten Patienten erhobenen Daten auf AS-Patienten ist eingeschränkt.

Eine Stärke der Studie ist die sehr detailliert erhobene, vollständige sowie durch Arztbriefe und Pathologiebefunde verifizierte PCa-Familienanamnese. Eine weitere Stärke ist die prospektive Erhebung der Daten in einem deutschlandweiten, multizentrischen Studienkollektiv mit über 4.000 Patienten. Dies ist ein großer Vorteil gegenüber Monocenterstudien, weil die Ergebnisse besser auf die Grundgesamtheit der radikal prostatektomierten Patienten in Deutschland übertragen werden können.

In Zukunft sind weitere, auch prospektive Untersuchungen notwendig, um das Risiko eines Upgradings und Upstagings besser abschätzen zu können. Auch das Betrachten weiterer möglicher Prädiktoren wie der PSA-Dichte, des Anteils positiver Biopsien sowie die Betrachtung von Downgrading bzw. Downstaging sind in diesem Zusammenhang wichtig. Moderne Diagnostik wie die mpMRT und Verfahren wie die Fusionsbiopsie könnten detailliertere Informationen liefern und zu mehr Sicherheit bei der Einteilung der Risikogruppen führen sowie zur Reduktion von Upgrading- und Upstaging beitragen. Es sollte eine evidenzbasierte Therapieempfehlung für

Patienten mit positiver Familienanamnese in die Leitlinien aufgenommen werden, um den behandelnden Urologinnen/Urologen eine bessere Orientierung bieten zu können. Eine Vereinheitlichung der Definitionen von Upgrading, Upstaging und den Risikogruppen wäre wünschenswert, um die Vergleichbarkeit und somit Aussagekraft von Studien zu erhöhen. Durch die Nachuntersuchung und Anpassung der vor 2014 erhobenen Gleason-Scores an die aktuelle ISUP Leitlinie zur Klassifizierung der Tumordifferenzierung, könnte die Validität dieser und nachfolgender Studien erhöht werden. Abschließend ist für die Abschätzung des Risikos einer AS für die unterschiedlichen Risikogruppen nicht nur das Risiko eines Upgradings oder Upstagings wichtig, es sollten auch Langzeitdaten bezüglich des Symptomfreien-, Krebspezifischen- und Gesamtüberlebens zwischen radikal prostatektomierten und aktiv überwachten Patienten verglichen werden.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit 23 % aller Krebsneuerkrankungen die mit Abstand häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. Für das lokal begrenzte PCa gibt es verschiedene Therapiemöglichkeiten, deren Wahl vom individuellen Risikoprofil und der Präferenz des Patienten abhängig ist. Neben verschiedenen Bestrahlungsmodalitäten und operativen Therapieverfahren, die jeweils mit hohen Raten an Nebenwirkungen einher gehen, wird vor allem Patienten mit einem Low-Risk (LR) PCa die nebenwirkungsarme Active Surveillance - eine aktive Überwachung mittels vierteljährlicher Kontrollen empfohlen. Ob diese Therapie auch bei einem Intermediate-Risk (IR – deutsch: mittleres Risiko) PCa sicher ist und eingesetzt werden sollte, ist Bestandteil der aktuellen Debatte. Einige Leitlinien empfehlen eine Active Surveillance (deutsch: aktive Überwachung) bei Favorable-Intermediate-Risk (FIR – deutsch: günstiges mittleres Risiko).

Aus der Literatur ist bekannt, dass bei radikal prostatektomierten Patienten die zur Risikoeinschätzung wichtigen Parameter Gleason-Score und Tumorstadium präoperativ häufig zu niedrig angenommen werden und nicht mit den postoperativen Befunden übereinstimmen. Dieser Effekt wird Upgrading und Upstaging genannt. (Yang et al. 2019)

Um diejenigen Patienten zu selektionieren, deren Risiko für Upgrading und Upstaging gering ist und die somit für die Active Surveillance geeignet sind, ist es wichtig, Prädiktoren für Upgrading und Upstaging anhand von radikal prostatektomierten Patienten zu identifizieren. Eine positive PCa-Familienanamnese ist ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten eines PCa. Ob diese auch ein Risikofaktor für eine erhöhte Rate an Upgrading und Upstaging bei LR- und FIR-PCa-Patienten ist, ist bisher wenig erforscht. Trotzdem zeigte eine Studie, dass Urologinnen und Urologen ihre Therapieempfehlung in hohem Maße von der Familienanamnese abhängig machen. So empfahlen bei einem LR-PCa und negativer Familienanamnese über 90 % eine Active Surveillance, bei Vorhandensein eines erstgradigen Verwandten, der an PCa verstorben war und sonst gleichen Voraussetzungen empfahlen weniger als die Hälfte der Urologinnen und Urologen diese Therapiestrategie (Rudichuk et al. 2017).

Ziel der vorliegenden Studie war es, in einem großen deutschlandweiten Kollektiv die Prävalenz und Prädiktoren für postoperatives Upgrading und Upstaging bei LR- und FIR-PCa zu identifizieren. Der Schwerpunkt lag hierbei auf der Analyse der Assoziation von Upgrading und Upstaging mit einer positiven onkologischen Familienanamnese (für PCa, letales PCa und andere Krebsarten).

Die vorliegende Studie ist ein Begleitprojekt des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte deutschlandweit in Krankenhäusern und Rehabilitationseinrichtungen. Die Datenerhebung erfolgte über Fragebögen und wurde durch klinische Daten von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten ergänzt. Es wurden präoperative und postoperative Parameter sowie die onkologische Familienanamnese erhoben. In die vorliegende Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen 1994 und 2019 radikal prostatektomiert wurden und prätherapeutisch einer der folgenden drei Risikogruppen zugehörig waren: LR (cT1c-2a, Gleason-Score \leq 6, PSA (prostataspezifischen Antigen) $<$ 10 ng/ml), FIR mit Gleason-Score \leq 6 (FIR 6) (cT1c-2a, Gleason-Score \leq 6, PSA 10–20 ng/ml) oder FIR mit Gleason-Score 7a (FIR 7a) (cT1c-2a, Gleason-Score 7a, PSA $<$ 10 ng/ml) (definiert nach der Leitlinie der American Urological Association). (Sanda et al. 2018) Upgrading wurde in vorliegender Studie definiert als postoperativer Gleason-Score \geq 7b, Upstaging wurde definiert als Prostatakapsel überschreitendes Wachstum (Tumorstadium \geq pT3a) oder dem Befall von regionären Lymphknoten (pN1). Für jede der drei Risikogruppen wurden die Prävalenz und mittels multipler Regressionsanalysen die Prädiktoren für Upgrading und Upstaging analysiert.

Insgesamt wurden in die vorliegende Studie 4.091 Patienten eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter bei radikaler Prostatektomie lag bei 64,1 Jahren. 63,7 % der Patienten hatten ein LR-PCa, 15,4 % hatten ein FIR 6-PCa und 20,9 % ein FIR 7a-PCa. 25,3 % der Patienten hatten eine positive PCa-Familienanamnese, 3,8 % eine positive Familienanamnese für ein letales PCa.

In der LR-Gruppe hatten 7,2 % ein Upgrading und 12,1 % ein Upstaging. Sowohl ein Upgrading als auch ein Upstaging hatten 2,2 % der LR-Gruppe. Prädiktoren für Upgrading waren ein höheres Alter bei radikaler Prostatektomie (OR 1,06; $p < 0,001$), sowie ein höherer initialer PSA-Wert (OR 1,14; $p = 0,001$). Ein Prädiktor

für Upstaging war in dieser Risikogruppe ein höherer initialer PSA-Wert (OR 1,18; $p < 0,001$).

In der FIR 6-Gruppe hatten 10,6 % ein Upgrading und 24,1 % ein Upstaging. Sowohl ein Upgrading als auch ein Upstaging hatten 5,7 %. Im multiplen Modell zeigten sich keine signifikanten Assoziationen.

In der FIR 7a-Gruppe hatten 13,8 % ein Upgrading und 16,6 % ein Upstaging. Sowohl ein Upgrading als auch ein Upstaging hatten 4,1 %. Prädiktoren für Upgrading waren ein höherer initialer PSA-Wert (OR 1,14; $p = 0,013$) sowie ein höheres klinisches Tumorstadium (OR 1,73; $p = 0,022$). Ein Prädiktor für Upstaging war ein höherer initialer PSA-Wert (OR 1,16; $p = 0,003$).

In allen Modellen zeigte sich keine Assoziation zwischen Upstaging bzw. Upgrading und einer positiven oder letalen PCa-Familienanamnese.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Upgrading und Upstaging häufig sind. Männer mit FIR-PCa haben ein höheres Risiko als Männer mit LR-PCa und sollten darüber aufgeklärt werden. Ein erhöhtes Risiko für Upstaging oder Upgrading bei LR- und FIR-PCa-Patienten besteht vor allem bei höherem Alter bei radikaler Prostatektomie, höherem initialem PSA-Wert und suspektem Tastbefund. Basierend auf den vorliegenden Daten gibt es keinen Hinweis darauf, dass Männer mit LR- oder FIR-PCa aufgrund einer positiven Familienanamnese für PCa oder letales PCa ein höheres Risiko für Upgrading bzw. Upstaging haben als Männer mit negativer Familienanamnese. Ein aufgrund einer positiven Familienanamnese vermutetes Upgrading oder Upstaging sollte daher kein Grund sein, auf eine Active Surveillance zu verzichten.

Eine Untersuchung von Upgrading und Upstaging bei Active Surveillance Patienten direkt nach der Diagnose ist nicht möglich, da ohne Prostatektomiepräparat keine Aussage über die Pathologie des gesamten Organs getroffen werden kann. Um zu diesem Zeitpunkt dennoch Aussagen über Upgrading und Upstaging machen zu können, werden Daten von radikal prostatovesikulektomierten Patienten ausgewertet, was allerdings die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein wenig einschränkt. Ein weiteres Problem der vorliegenden Studie ist die Interobservervariabilität bei der Befundung der histopathologischen Präparate, die

über einen langen Zeitraum und deutschlandweit von verschiedenen Pathologen durchgeführt wurde.

Unserer Kenntnis nach ist die vorliegende Studie die erste Studie, die die Auswirkung der (letalen) PCa-Familienanamnese auf Upgrading und Upstaging an einem deutschen Kollektiv radikal prostatektomierter Patienten untersucht hat. Die Stärken der vorliegenden Studie sind die vollständige und verifizierte Familienanamnese für (letales) PCa, sowie das sehr große und deutschlandweit multizentrisch rekrutierte Studienkollektiv.

In der Zukunft könnten durch den flächendeckenden Einsatz moderner Diagnostik wie der multiparametrischen Magnetresonanztomographie sowie der Fusionsbiopsie die Bestimmung der Tumorausbreitung und Tumordifferenzierung exakter werden. Ob das Risiko für Upgrading und Upstaging in allen Risikogruppen gesenkt werden kann, muss sich in folgenden Studien zeigen.

6 Quellenverzeichnis

Ahdoot, M., Wilbur, A. R., Reese, S. E., Lebastchi, A. H., Mehralivand, S., Gomella, P. T., Bloom, J., Gurram, S., Siddiqui, M., Pinsky, P., Parnes, H., Linehan, W. M., Merino, M., Choyke, P. L., Shih, J. H., Turkbey, B., Wood, B. J. & Pinto, P. A. (2020). "MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis." *N Engl J Med* 382(10): 917-928.

Albright, F. S., Stephenson, R. A., Agarwal, N. & Cannon-Albright, L. A. (2017). "Relative Risks for Lethal Prostate Cancer Based on Complete Family History of Prostate Cancer Death." *Prostate* 77(1): 41-48.

Asimakopoulos, A. D., Topazio, L., De Angelis, M., Agro, E. F., Pastore, A. L., Fuschi, A. & Annino, F. (2019). "Retzius-sparing versus standard robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized comparison on immediate continence rates." *Surg Endosc* 33(7): 2187-2196.

Beauval, J. B., Ploussard, G., Cabarrou, B., Roumiguie, M., Ouzzane, A., Gas, J., Goujon, A., Marcq, G., Mathieu, R., Vincendeau, S., Cathelineau, X., Mongiat-Artus, P., Salomon, L., Soulie, M., Mejean, A., de La Taille, A., Roupret, M., Rozet, F. & Committee of Cancerology of the Association of French, U. (2017). "Improved decision making in intermediate-risk prostate cancer: a multicenter study on pathologic and oncologic outcomes after radical prostatectomy." *World J Urol* 35(8): 1191-1197.

Brandt, A., Bermejo, J. L., Sundquist, J. & Hemminki, K. (2010). "Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members." *Eur Urol* 58(2): 275-280.

Brath, J. M., Grill, S., Ankerst, D. P., Thompson, I. M., Jr., Gschwend, J. E. & Herkommer, K. (2016). "No Detrimental Effect of a Positive Family History on Long-Term Outcomes Following Radical Prostatectomy." *J Urol* 195(2): 343-348.

Bratt, O., Drevin, L., Akre, O., Garmo, H. & Stattin, P. (2016). "Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study." *J Natl Cancer Inst* 108(10).

Busch, J., Magheli, A., Leva, N., Ferrari, M., Kramer, J., Klopff, C., Kempkensteffen, C., Miller, K., Brooks, J. D. & Gonzalgo, M. L. (2014). "Higher rates of upgrading and upstaging in older patients undergoing radical prostatectomy and qualifying for active surveillance." *BJU Int* 114(4): 517-521.

Carter, B. S., Bova, G. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., Isaacs, W. B. & Walsh, P. C. (1993). "Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features." *J Urol* 150(3): 797-802.

Daskivich, T. J., Chamie, K., Kwan, L., Labo, J., Dash, A., Greenfield, S. & Litwin, M. S. (2011). "Comorbidity and competing risks for mortality in men with prostate cancer." *Cancer* 117(20): 4642-4650.

- Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Jr., Amin, M. B. & Egevad, L. L. (2005). "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma." *Am J Surg Pathol* 29(9): 1228-1242.
- Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R. & Humphrey, P. A. (2016). "The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System." *Am J Surg Pathol* 40(2): 244-252.
- Erne, E., Kaufmann, S., Nikolaou, K., Stenzl, A. & Bedke, J. (2019). "[Active surveillance in prostate cancer]." *Urologe A* 58(5): 511-517.
- Falagario, U. G., Beksac, A. T., Martini, A., Cumarasamy, S., Gupta, A., Prasad, S., Thulasidass, H., Shah, Q. N., Jayaratna, I., Lewis, S., Rastinehad, A. R., Taouli, B., Cormio, L., Carrieri, G. & Tewari, A. K. (2019). "Defining Prostate Cancer at Favorable Intermediate Risk: The Potential Utility of Magnetic Resonance Imaging and Genomic Tests." *J Urol* 202(1): 102-107.
- Gershman, B., Dahl, D. M., Olumi, A. F., Young, R. H., McDougal, W. S. & Wu, C. L. (2013). "Smaller prostate gland size and older age predict Gleason score upgrading." *Urol Oncol* 31(7): 1033-1037.
- Gleason, D. F. (1966). "Classification of prostatic carcinomas." *Cancer Chemother Rep* 50(3): 125-128.
- Grills, I. S., Martinez, A. A., Hollander, M., Huang, R., Goldman, K., Chen, P. Y. & Gustafson, G. S. (2004). "High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds." *J Urol* 171(3): 1098-1104.
- Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Lane, J. A., Mason, M., Metcalfe, C., Holding, P., Davis, M., Peters, T. J., Turner, E. L., Martin, R. M., Oxley, J., Robinson, M., Staffurth, J., Walsh, E., Bollina, P., Catto, J., Doble, A., Doherty, A., Gillatt, D., Kockelbergh, R., Kynaston, H., Paul, A., Powell, P., Prescott, S., Rosario, D. J., Rowe, E., Neal, D. E. & Protec, T. S. G. (2016). "10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer." *N Engl J Med* 375(15): 1415-1424.
- Helpap, B. (1993). Tumoren der Prostata. *Atlas der Pathologie urologischer Tumoren*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 114-117.
- Hemminki, K., Sundquist, J. & Bermejo, J. L. (2008). "How common is familial cancer?" *Ann Oncol* 19(1): 163-167.
- Herkommer, K., Maier, N., Ankerst, D. P., Schiele, S., Gschwend, J. E. & Meissner, V. H. (2021). "No detrimental effect of a positive family history on postoperative upgrading and upstaging in men with low risk and favourable intermediate-risk prostate cancer: implications for active surveillance." *World J Urol* 39(7): 2499-2506.
- Herkommer, K., Schmidt, C. & Gschwend, J. E. (2011). "[Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families]." *Urologe A* 50(7): 813-820.

Herlemann, A., Buchner, A., Kretschmer, A., Apfelbeck, M., Stief, C. G., Gratzke, C. & Tritschler, S. (2017). "Postoperative upgrading of prostate cancer in men ≥ 75 years: a propensity score-matched analysis." *World J Urol* 35(10): 1517-1524.

Jansson, F., Folkvaljon, F., Stattin, P., Bratt, O. & Akre, O. (2020). "Risk of Postoperative Up Staging or Upgrading among Men with Low Risk Familial Prostate Cancer." *J Urol* 204(1): 79-81.

Johns, L. E. & Houlston, R. S. (2003). "A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk." *BJU Int* 91(9): 789-794.

Kilminster, S., Muller, S., Menon, M., Joseph, J. V., Ralph, D. J. & Patel, H. R. (2012). "Predicting erectile function outcome in men after radical prostatectomy for prostate cancer." *BJU Int* 110(3): 422-426.

Klotz, L. (2017). "Active surveillance for low-risk prostate cancer." *Curr Opin Urol* 27(3): 225-230.

Laibach-Kühner, P. (2020). *Örtlich begrenzter Prostatakrebs - Ein Ratgeber für Betroffene*. Heidelberg, Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum.

Leitlinienprogramm Onkologie (2021). *S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF*.

Lu-Yao, G. L., Albertsen, P., Warren, J. & Yao, S. L. (1999). "Effect of age and surgical effect of age and surgical approach and short-term mortality after radical prostatectomy - a population-based study." *Urology* 54(2): 301-307.

Maurice, M. J., Sundi, D., Schaeffer, E. M. & Abouassaly, R. (2017). "Risk of Pathological Upgrading and Up Staging among Men with Low Risk Prostate Cancer Varies by Race: Results from the National Cancer Database." *J Urol* 197(3 Pt 1): 627-631.

Michel, M. S., Thüroff, J. W. & Janetschek, G. (2016). *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg, Springer.

Michel, M. S., Trojan, L., Knoll, T., Bross, S. & Alken, P. (2003). "[Established and new urological therapeutic options in the management of prostate carcinoma]." *Radiologe* 43(6): 441-447.

Morlacco, A., Cheville, J. C., Rangel, L. J., Gearman, D. J. & Karnes, R. J. (2017). "Adverse Disease Features in Gleason Score 3 + 4 "Favorable Intermediate-Risk" Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance." *Eur Urol* 72(3): 442-447.

Mostofi, F. K. (1975). "Grading of prostatic carcinoma." *Cancer Chemother Rep* 59(1): 111-117.

National Comprehensive Cancer Network (2021). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*.

National Institute for Health and Care Excellence (2019). Prostate cancer: diagnosis and management.

Ornstein, D. K. & Pruthi, R. S. (2000). "Prostate-specific antigen." *Expert Opin Pharmacother* 1(7): 1399-1411.

Paiss, T., Herkommer, K., Chab, A., Häussler, J., Vogel, W., Gschwend, J. E. & Hautmann, R. E. (2002). "Das familiäre Prostatakarzinom in Deutschland." *Der Urologe A* 41(1): 38-43.

Pannek, J. & Brands, F. H. (2000). "[Additional aids in detection of prostate carcinomas? PSA-prostatic volume quotient, PSA-doubling time, age-dependent PSA reference values and PSA in urine]." *Urologe A* 39(4): 324-329.

Patel, H. D., Gupta, M., Tosoian, J. J., Carter, H. B., Partin, A. W. & Epstein, J. I. (2018). "Subtyping the Risk of Intermediate Risk Prostate Cancer for Active Surveillance Based on Adverse Pathology at Radical Prostatectomy." *J Urol* 200(5): 1068-1074.

Ploussard, G., Isbarn, H., Briganti, A., Sooriakumaran, P., Surcel, C. I., Salomon, L., Freschi, M., Mirvald, C., van der Poel, H. G., Jenkins, A., Ost, P., van Oort, I. M., Yossepowitch, O., Giannarini, G., van den Bergh, R. C. & Members of the Prostate Cancer Working Group of the Young Academic Urologists Working Party of the European Association of U. (2015). "Can we expand active surveillance criteria to include biopsy Gleason 3+4 prostate cancer? A multi-institutional study of 2,323 patients." *Urol Oncol* 33(2): 71 e71-79.

Raheem, O. A., Cohen, S. A., Parsons, J. K., Palazzi, K. L. & Kane, C. J. (2015). "A Family History of Lethal Prostate Cancer and Risk of Aggressive Prostate Cancer in Patients Undergoing Radical Prostatectomy." *Sci Rep* 5: 10544.

Resnick, M. J., Koyama, T., Fan, K. H., Albertsen, P. C., Goodman, M., Hamilton, A. S., Hoffman, R. M., Potosky, A. L., Stanford, J. L., Stroup, A. M., Van Horn, R. L. & Penson, D. F. (2013). "Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer." *N Engl J Med* 368(5): 436-445.

Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2021). *Krebs in Deutschland für 2017/2018*.

Rudichuk, L., Vogel, K. J., Wang, C. H., Helfand, B. T. & Selkirk, C. G. (2017). "Urologists' Current Practices in Screening and Treating Men With a Family History of Prostate Cancer." *Urology* 99: 180-185.

Sanda, M. G., Cadeddu, J. A., Kirkby, E., Chen, R. C., Crispino, T., Fontanarosa, J., Freedland, S. J., Greene, K., Klotz, L. H., Makarov, D. V., Nelson, J. B., Rodrigues, G., Sandler, H. M., Taplin, M. E. & Treadwell, J. R. (2018). "Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options." *J Urol* 199(3): 683-690.

Shahait, M., Lee, D., Kim, J. L., Na, S. & Lee, D. I. (2021). "Family history in patients who would have been candidates for active surveillance." *Can J Urol* 28(2): 10632-10637.

Sobin, L. H., Wittekind, C., Meyer, H. & Bootz, F. (2002). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*, Springer Verlag.

Soeterik, T. F. W., van Melick, H. H. E., Dijksman, L. M., Biesma, D. H., Witjes, J. A. & van Basten, J. A. (2021). "Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Should Be Preferred Over Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Local Staging and Disease Risk Classification." *Urology* 147: 205-212.

Stöckle, M. (2017). "[Is there still a role for active surveillance in prostate cancer?]." *Urologe A* 56(9): 1099-1108.

Sun, L., Caire, A. A., Robertson, C. N., George, D. J., Polascik, T. J., Maloney, K. E., Walther, P. J., Stackhouse, D. A., Lack, B. D., Albala, D. M. & Moul, J. W. (2009). "Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras." *J Urol* 182(5): 2242-2248.

Tan, S. H., Petrovics, G. & Srivastava, S. (2018). "Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities." *Int J Mol Sci* 19(4).

Telang, J. M., Lane, B. R., Cher, M. L., Miller, D. C. & Dupree, J. M. (2017). "Prostate cancer family history and eligibility for active surveillance: a systematic review of the literature." *BJU Int* 120(4): 464-467.

Vellekoop, A., Loeb, S., Folkvaljon, Y. & Stattin, P. (2014). "Population based study of predictors of adverse pathology among candidates for active surveillance with Gleason 6 prostate cancer." *J Urol* 191(2): 350-357.

Witherspoon, L., Breau, R. H. & Lavallee, L. T. (2020). "Evidence-based approach to active surveillance of prostate cancer." *World J Urol* 38(3): 555-562.

Xu, J., Neale, A. V., Dailey, R. K., Eggly, S. & Schwartz, K. L. (2012). "Patient perspective on watchful waiting/active surveillance for localized prostate cancer." *J Am Board Fam Med* 25(6): 763-770.

Yang, D. D., Mahal, B. A., Muralidhar, V., Nezoslosky, M. D., Vastola, M. E., Labe, S. A., Boldbaatar, N., King, M. T., Martin, N. E., Orio, P. F., 3rd, Beard, C. J., Hoffman, K. E., Trinh, Q. D., Spratt, D. E., Feng, F. Y. & Nguyen, P. L. (2019). "Risk of Upgrading and Upstaging Among 10 000 Patients with Gleason 3+4 Favorable Intermediate-risk Prostate Cancer." *Eur Urol Focus* 5(1): 69-76.

7 Publikationen

Artikel

Herkommer, K., Maier, N., Ankerst, D.P., Schiele, S., Gschwend J.E., Meissner, V.H.

No detrimental effect of a positive family history on postoperative upgrading and upstaging in men with low risk and favourable intermediate-risk prostate cancer: implications for active surveillance

World Journal of Urology, 7/2021

Kongressbeiträge

Maier, N., Meissner, V.H., Schiele, S., Ankerst, D.P., Gschwend, J.E., Herkommer, K.

Positive Familienanamnese und postoperatives Upgrading und Upstaging bei low-risk und favorable-intermediate-risk Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie: Bedeutung für die Active Surveillance

47. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und der Bayerischen Urologenvereinigung, 06. – 08.05.2021, Innsbruck, Österreich

Eingereicht, pandemiebedingt fand der Kongress nicht statt.

Meissner, V.H., Maier, N., Schiele, S., Ankerst, D.P., Gschwend, J.E., Herkommer, K.

Positive Familienanamnese und postoperatives Upgrading und Upstaging beim low-risk und favorable-intermediate-risk Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie: Bedeutung für die Active Surveillance

73. Kongress der deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., 15. – 18.09.2021, Stuttgart, Deutschland

Abstract

Meissner, V.H., Maier, N., Schiele, S., Ankerst, D.P., Gschwend, J.E., Herkommer, K.

Positive Familienanamnese und postoperatives Upgrading und Upstaging beim low-risk und favorable-intermediate-risk Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie: Bedeutung für die Active Surveillance

Der Urologe, 09/2021

Kommentar

Maier, N. und Meissner, V.H.

No Detrimental Effect of a Positive Family History on Postoperative Upgrading and Upstaging in Men with Low Risk and Favourable Intermediate-Risk Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance - Beyond the Abstract

UroToday, 12/2020: <https://www.urotoday.com/recent-abstracts/urologic-oncology/prostate-cancer/126175-no-detrimental-effect-of-a-positive-family-history-on-postoperative-upgrading-and-upstaging-in-men-with-low-risk-and-favourable-intermediate-risk-prostate-cancer-implications-for-active-surveillance> (zuletzt abgerufen am 05.04.2022)

8 Danksagung

Ein nationales Forschungsprojekt wie das des familiären Prostatakarzinoms, sowie die Anfertigung einer wissenschaftlichen Arbeit ist nur mit Hilfe von vielen Unterstützern möglich. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf diesem Weg begleitet haben.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Gschwend, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München für die Möglichkeit in seiner Abteilung zu promovieren. Ich danke Ihm auch für die Aufnahme in sein Team und die Einblicke in die Urologie, die ich während meiner Zeit in der Klinik sammeln konnte.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Kathleen Herkommer, der Leiterin des Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“, für die Überlassung des Promotionsthemas sowie die hervorragende persönliche Betreuung. Sie stand mir stets mit außerordentlichem Engagement, ihrer fachlichen Kompetenz auf den Gebieten der Urologie und der wissenschaftlichen Forschung, ihrer konstruktiven Kritik und vielen wertvollen Anregungen zur Seite. Von Ihr habe ich nicht nur viel über medizinische Forschung, sondern auch für das Leben gelernt.

Frau Prof. Dr. Donna Ankerst danke ich recht herzlich für die Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung der Daten und die Unterstützung als meine Mentorin im Rahmen der Promotion an der TUM Graduate School.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Valentin Meissner und Herrn Dr. med. Matthias Jahnen, die meine Promotion mitbetreuten und mir stets fachlich und wissenschaftlich zur Seite standen.

Herrn Stefan Schiele danke ich herzlich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Interpretation der Daten sowie die hilfsbereite Beantwortung meiner Fragen, statistische und epidemiologische Bereiche betreffend.

Mein besonderer Dank gilt Frau Helga Schulwitz für die gründliche Pflege und Überwachung unserer Datenbanken sowie die Unterstützung bei allen technischen und organisatorischen Fragen.

Ein großes Dankeschön möchte ich unserem gesamten Forschungsteam aussprechen. Die motivierende und fröhliche Zusammenarbeit sowie der Austausch und die konstruktive Kritik trugen maßgeblich zur Realisierung meines Promotionsvorhabens bei.

Ich danke allen Patienten und ihren Angehörigen, die an unserer Studie teilnehmen, sowie allen kooperierenden und rekrutierenden Institutionen für ihre langjährige Mitarbeit an unserem Forschungsprojekt. Ohne sie wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

Insbesondere danke ich meiner Familie, meinen Großeltern, meinen Eltern und meinen Schwestern, die mich bei diesem und allen meinen Projekten stets unterstützen.