

Risikogruppen-Verteilung, Tumorcharakteristika und Rezidivaufreten
bei Prostatakarzinom-Patienten nach radikaler Prostatektomie –
Veränderungen über den Zeitraum von 1995 bis 2019

Viviane Sibylle Glöckler

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer
2. apl. Prof. Dr. Roger Paul

Die Dissertation wurde am 08.05.2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.09.2023 angenommen.

für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	1
1.2 Prostatakrebs-Früherkennung	1
1.2.1 Die digital-rektale Untersuchung	2
1.2.2 Das prostataspezifische Antigen	2
1.3 Pathologische und klinische Beurteilung des Prostatakarzinoms	4
1.3.1 Gleason-Score	4
1.3.2 TNM-Klassifikation	5
1.3.3 Risikogruppen	5
1.4 Therapie: Active Surveillance vs. radikale Prostatektomie	6
1.4.1 Active Surveillance	6
1.4.2 Radikale Prostatektomie	9
1.5 Auftreten eines biochemischen Rezidivs	11
1.6 Fragestellung	13
2 Material und Methodik.....	15
2.1 Die nationale Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“	15
2.2 Einteilung des Patientenkollektivs.....	17
2.3 Parameter	17
2.3.1 Patientenkollektiv	17
2.3.2 Neoadjuvante und adjuvante Therapien	18
2.3.3 Präoperative Parameter	18
2.3.4 Postoperative Parameter.....	21
2.4 Statistische Analyse	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Patientenkollektiv	25
3.2 Neoadjuvante und adjuvante Therapien.....	25
3.3 Präoperative Parameter.....	26

3.4	Postoperative Parameter.....	29
3.5	Risikofaktoren für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von fünf Jahren nach radikaler Prostatektomie	35
4	<i>Diskussion</i>	37
5	<i>Zusammenfassung</i>	50
6	<i>Publikationen</i>	53
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	54
	<i>Danksagung</i>	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PSA-Wert bei Diagnosestellung im Verlauf von 1995 bis 2019	27
Abbildung 2: Risikogruppen-Verteilung im Verlauf von 1995 bis 2019	29
Abbildung 3: Verteilung der pathologischen Tumorstadien im Verlauf von 1995 bis 2019	30
Abbildung 4: Verteilung der postoperativen Gleason-Scores im Verlauf von 1995 bis 2019	31
Abbildung 5: Verteilung der postoperativ günstigen lokalisierten Prostatakarzinome in den Gruppen A bis D	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alter bei RP und Prostatakarzinom-Familienanamnese in den Gruppen A bis E	25
Tabelle 2: Neoadjuvante und adjuvante Therapien in den Gruppen A bis E	26
Tabelle 3: Präoperative Parameter in den Gruppen A bis E	28
Tabelle 4: Risikogruppen-Verteilung in den Gruppen A bis E.....	29
Tabelle 5: Postoperative Tumorcharakteristika in den Gruppen A bis E.....	32
Tabelle 6: Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von fünf Jahren nach radikaler Prostatektomie in den Gruppen A bis D.....	33
Tabelle 7: Postoperatives Vorliegen eines günstigen lokalisierten Prostatakarzinoms in den Gruppen A bis D.....	33
Tabelle 8: Risikofaktoren für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von fünf Jahren nach radikaler Prostatektomie.....	36

Abkürzungsverzeichnis

AS	Active Surveillance (<i>engl.</i>) = Aktive Überwachung
BCR	biochemisches Rezidiv
DRU	digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
GG	Gleason-Grad
GS	Gleason-Score
HR	high risk (<i>engl.</i>) = Hochrisiko
ISUP	International Society of Urological Pathology
J	Jahre
KI	Konfidenzintervall
LR	low risk (<i>engl.</i>) = Niedrigrisiko
M	Median
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	number (<i>engl.</i>) = Anzahl
OR	Odds Ratio
P	Perzentile
PCa	Prostatakarzinom
PRIAS	Prostate Cancer Research International: Active Surveillance
 ProtecT	Prostate-testing-for-cancer-and-Treatment
PSA	prostataspezifisches Antigen
RKI	Robert-Koch-Institut
RP	Radikale Prostat(ovesikul)ektomie
SD	Standard Deviation (<i>engl.</i>) = Standardabweichung
UICC	Union internationale contre le cancer (<i>frz.</i>) = Internationale Vereinigung gegen Krebs

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt mit 24,6% die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland, ausgenommen dem nicht-melanotischen Hautkrebs, dar und hat an den Krebssterbefällen einen Anteil von 12,0%. Die relative Überlebensrate nach fünf bzw. zehn Jahren beträgt 89% bzw. 88%. (Stand 2022) Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland 65.200 Männer an einem PCa, 14.963 Männer starben an ihrem PCa. Diese Zahlen entsprechen einer Inzidenz von 159,4 (altersstandardisiert: 99,1) und einer Mortalität von 36,6 (altersstandardisiert: 19,2) pro 100.000 Männer. Zu Beginn der 2000er Jahre stieg die altersstandardisierte Inzidenzrate bis auf ca. 127 im Jahr 2007 an, seitdem zeigte der Wert sich rückläufig. In den letzten Jahren weist sie einen eher konstanten Verlauf auf. (Robert-Koch-Institut, 2021) Diese Entwicklung steht mit der Verwendung der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blutserum zur PCa-Früherkennung in Zusammenhang. In den USA führte dessen Einsatz als populationsbasiertes PCa-Screening zu einem Abfall des durchschnittlichen Erkrankungsalters von 70 Jahre auf 67 Jahre (Brawley, 2012). In Deutschland beträgt das mittlere Erkrankungsalter 71 Jahre und ist seit Jahren konstant (Robert-Koch-Institut, 2021).

Ein bedeutender Risikofaktor für das Auftreten eines PCa stellt eine positive PCa-Familienanamnese dar. Das relative Risiko für die Entwicklung eines PCa ist dabei vom Verwandtschaftsgrad, vom Alter und von der Anzahl der erkrankten Angehörigen abhängig (Albright et al., 2015; Bruner, Moore, Parlanti, Dorgan, & Engstrom, 2003). Circa 20% der PCa-Patienten haben mindestens einen Verwandten ersten Grades, der ebenfalls an einem PCa erkrankt ist (Hemminki, Sundquist, & Bermejo, 2008).

1.2 Prostatakrebs-Früherkennung

In der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom von 2021 werden als Methoden zur Früherkennung von Prostatakrebs die Durchführung einer digital-rektalen Untersuchung (DRU) und die Bestimmung des PSA-Werts aufgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

1.2.1 Die digital-rektale Untersuchung

Vom Zeitpunkt der Einführung der gesetzlichen Früherkennung in Deutschland im Jahr 1971 bis zum Ende der Geltungsdauer der S3-Leitlinie Prostatakarzinom von 2018 wurde die DRU zur PCa-Früherkennung empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). In der darauffolgenden, aktuell geltenden S3-Leitlinie von 2021 wird die DRU lediglich als mögliche Zusatzuntersuchung erwähnt, da ihr Nutzen als Früherkennungsmethode stark umstritten ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Eine Metaanalyse von sieben Studien (insgesamt 9.241 Patienten) zum diagnostischen Nutzen der DRU verdeutlichte die eingeschränkte Qualität der DRU als PCa-Früherkennungsmethode: Die DRU zeigte zusammenfassend eine Sensitivität von 51%, eine Spezifität von 59%, einen positiv prädiktiven Wert von 41% und einen negativ prädiktiven Wert von 64% auf (Naji et al., 2018).

Das gesetzliche Früherkennungsprogramm von Prostatakrebs sieht derzeit eine kostenfreie jährliche DRU ab einem Alter von 45 Jahren vor (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2021).

1.2.2 Das prostataspezifische Antigen

Beim prostataspezifischen Antigen handelt es sich um eine Protease, die von prostatischem Gewebe gebildet wird und für die Verflüssigung des Ejakulats zuständig ist. Bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms wird durch den vermehrten Zellumbau und -zerfall das PSA in vermehrter Menge ins Blut abgegeben und führt zu einer Erhöhung der PSA-Serumkonzentration (angegeben in ng/ml). (Manski, 2020c) Es können jedoch auch andere Umstände zu erhöhten PSA-Werten führen, z.B eine Prostatitis und eine benigne Prostatahyperplasie (Hammes, Heinrich, Lingenfelder, & Cotic, 2019), eine innerhalb der letzten 24 Stunden vor der Blutentnahme stattgefundenen Ejakulation (Tarhan, Demir, Orcun, & Madenci, 2016) sowie eine Manipulation der Prostata durch Fahrradfahren, eine DRU oder einen transrektalen Ultraschall (Price et al., 2001).

Nach der erstmaligen Isolation des PSA aus dem Seminalplasma durch Wang im Jahr 1979 wurde die Bestimmung des PSA-Werts Ende der 1980er Jahre, ausgehend von den USA, routinemäßig als Früherkennungsmethode eingesetzt (Börgermann & Rübben, 2009). Um den Nutzen des PSA-Tests zur Früherkennung von Prostatakrebs zu evaluieren, wurde 1994 die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) initiiert. Diese Studie verfolgte initial das Ziel, den Effekt des PSA-Tests auf die PCa-spezifische Mortalität aufzuzeigen

(Schröder & Bangma, 1997). In einem 14-Jahres-Follow-up konnte in einem der Studienzentren eine absolute Risikoreduktion der PCa-spezifischen Mortalität um 40% (von 90% auf 50%) gezeigt werden (Hugosson et al., 2010). Weiterhin konnte eine relative Risikoreduktion von 41% hinsichtlich des Vorhandenseins von Metastasen bei Diagnosestellung festgestellt werden (Schröder et al., 2012; Schröder et al., 2009). Die PSA-Testung wies bezüglich der Detektion eines Prostatakarzinoms bei einem Grenzwert von 3,0 ng/ml eine Sensitivität von 59% und Spezifität von 87% auf (Holmström et al., 2009).

Der Einsatz des PSA-Tests als Methode zur Früherkennung von Prostatakrebs führte dazu, dass vermehrt Tumore in lokal begrenzten Stadien diagnostiziert wurden (Hoedemaeker, Rietbergen, Kranse, Schröder, & van der Kwast, 2000). Parallel nahm der Anteil von PCa-Diagnosen bei jüngeren Männern zu (Welch & Albertsen, 2009). Dies resultierte in einer Zunahme von Übertherapien klinisch insignifikanter Tumore (Draisma et al., 2003).

Die anhaltende Diskussion über die Vor- und Nachteile einer Früherkennung von PCa mittels der PSA-Wert-Bestimmung führte über die Jahre hinweg zu Anpassungen in der Empfehlung und Verwendung dieser. In allen S3-Leitlinien (Version 1.0: Jahr 2009) wurde bislang vor der Blutentnahme zur PSA-Wert-Bestimmung zunächst eine detaillierte Aufklärung des Mannes über die Vor- und Nachteile sowie die gegebenenfalls weiteren erforderlichen Maßnahmen bei auffälligem Wert empfohlen. Nachfolgende Kontrollen sollen aktuell abhängig von der Höhe des PSA-Werts und vom Alter des Mannes in definierten Intervallen erfolgen. Ein PSA-Wert ≥ 4 ng/ml gilt als abklärungsbedürftig. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021) Die Bestimmung des PSA-Werts zur PCa-Früherkennung stellt in Deutschland derzeit eine kostenpflichtige individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) dar. Sie ist im gesetzlichen Früherkennungsprogramm bisher nicht vertreten. (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2021)

Momentan laufen mehrere Studien, die eine sogenannte risikoadaptierte Früherkennung mittels PSA-Wert analysieren. Das Einbeziehen bestimmter Risikofaktoren, z.B. Basis-PSA, Alter oder Genetik, dient der Festlegung von Kontrollintervallen und verfolgt das Ziel, Überdiagnosen zu reduzieren und vermehrt klinisch signifikante Tumore zu detektieren. (Al-Monajjed, Arsov, & Albers, 2021)

1.3 Pathologische und klinische Beurteilung des Prostatakarzinoms

Die Diagnose eines PCa wird fast immer durch die histopathologische Beurteilung des prostatischen Gewebes aus einer Stanzbiopsie gestellt. Diese erfolgt transrektal oder perineal unter sonographischer Kontrolle. Es sollen zehn bis zwölf Gewebezylinder systematisch entnommen werden, bei dem Vorliegen tastsuspekter Areale oder tumorsuspekter Areale in bildgebenden Verfahren sollen diese Stellen zusätzlich gezielt biopsiert werden. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021)

1.3.1 Gleason-Score

Zur prognostischen Beurteilung eines Prostatakarzinoms entwickelte der Pathologe Donald F. Gleason 1966 ein Scoring-System, das später nach ihm benannt wurde und noch heute weltweit etabliert ist. Der Gleason-Score (GS) setzt sich demnach aus der Addition zweier der im Tumorgewebe festgestellten Gleason-Grade (GG) 1 bis 5 zusammen. Die GG spiegeln die Drüsenarchitektur wider, wobei ein steigender GG mit einer abnehmenden Differenzierung der Zellen und einer damit einhergehenden prognostisch ungünstigeren Bewertung des Gewebes zusammenhängt. In den Präparaten aus der Stanzbiopsie wird heutzutage zur Ermittlung des GS der quantitativ vorherrschende GG mit dem höchsten bzw. schlechtesten GG addiert. Im Prostatektomie-Präparat werden zur Ermittlung des GS der vorherrschende und der am zweithäufigsten vorkommende GG summiert. (Manski, 2020a)

Die Grenzen zwischen den einzelnen GG wurden aufgrund der verbesserten Diagnostik und neuen Erkenntnissen in der Pathologie sowohl 2005 als auch 2010 modifiziert (Hjerppe & Kristiansen, 2017). Die wichtigsten Änderungen betrafen GG 3 und GG 4. Die International Society of Urological Pathology (ISUP) beschloss 2005, dass die kribriformen Zellen (durch Mikrozysten siebartig veränderte Tumorzellen), die mit einer sehr aggressiven Form der Erkrankung einhergehen können und in der originalen Einteilung bereits in GG 3 vertreten waren, in eine prognostisch günstigere und ungünstigere Form unterteilt und entsprechend GG 3 und GG 4 zugeordnet werden (Epstein, Allsbrook, Amin, & Egevad, 2005). In der Version von 2010 wurde modifiziert, dass alle kribriformen Zellen erst in GG 4 auftreten und in GG 3 nicht mehr vorhanden sind (Epstein, 2010).

Um die Vergleichbarkeit des Gleason-Scores mit dem Grading anderer Tumorentitäten herzustellen, führte die ISUP 2014 ein Graduierungssystem mit den

ISUP-Graden 1 bis 5 ein, das heute weltweit anerkannt ist. In diesem sind die Gleason-Grade 1 und 2 nicht mehr vertreten, da sie lediglich Tumorstufen beschreiben und schon seit längerem nicht mehr verwendet wurden. Weiterhin fand der klinisch signifikante Unterschied zwischen GS 7(3+4) und GS 7(4+3) Berücksichtigung, indem für diese beiden Scores ein jeweils eigener ISUP-Grad aufgestellt wurde. (Epstein et al., 2016; Manski, 2020a)

- ISUP Grad 1 = Gleason-Score 6(3+3)
- ISUP Grad 2 = Gleason-Score 7(3+4)
- ISUP Grad 3 = Gleason-Score 7(4+3)
- ISUP Grad 4 = Gleason-Score 8(4+4/ 5+3/ 3+5)
- ISUP Grad 5 = Gleason-Score 9(4+5/ 5+4) / Gleason-Score 10(5+5)

1.3.2 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation wird flächendeckend zur Einteilung maligner Tumore verwendet und beinhaltet die drei Merkmale Tumor (T), Nodus (N) sowie Metastasen (M). Demzufolge wird ein Tumor hinsichtlich der Tumorausbreitung, des Befalls von Lymphknoten und des Auftretens von Fernmetastasen charakterisiert. Die 1933 gegründete Union internationale contre le cancer (UICC) führte die von dem Franzosen Pierre Denoix entwickelte Klassifikation seit 1950 weiter und aktualisierte diese zuletzt im Jahr 2017 in einer 8. Auflage. Vorherige Überarbeitungen erfolgten 2009 (7. Auflage), 2002 (6. Auflage), 1997 (5. Auflage) und 1987 (4. Auflage).

Wichtige Unterschiede betrafen für das Prostatakarzinom unter anderem das T2-Stadium: Ab 1997 wurden die bis dahin existierenden T2-Stadien T2a (unilateral, höchstens die Hälfte des Lappens betroffen), T2b (unilateral, mehr als die Hälfte des Lappens betroffen) und T2c (bilateral) zusammengefasst als unilaterale (T2a) und bilaterale (T2b) Ausprägung. Ab 2002 wurde erneut die alte Definition in Kraft gesetzt, die auch den aktuellen Festlegungen entspricht (Eichelberger & Cheng, 2004) (aktuelle TNM-Klassifikation 2017, s. Material- und Methodik-Teil 2.3.3).

1.3.3 Risikogruppen

Um PCa-Patienten hinsichtlich des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs bzw. für ein organüberschreitendes Tumorwachstum zu beurteilen und sich somit auf eine Therapieart festzulegen, findet präoperativ eine Einteilung in die Risikogruppen niedriges, intermediäres und hohes Risiko anhand der Parameter PSA-Wert bei Diagnosestellung, Gleason-Score aus der Stanzbiopsie und klinisches TNM-

Stadium statt. Diese Einteilung beruht auf den 1998 von D'Amico et al. entsprechend definierten Kriterien (D'Amico et al., 1998). Momentan werden in der Forschung teilweise unterschiedliche Definitionen für die Risikogruppen-Einteilung verwendet.

Die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) legen ein niedriges Risiko (*engl.* low risk, LR) bei einem PSA <10 ng/ml, GS ≤6 und ≤cT2a fest, ein intermediäres Risiko (*engl.* intermediate risk, IR) bei einem PSA von 10-20 ng/ml, GS 7 oder cT2b und ein hohes Risiko (*engl.* high risk, HR) bei einem PSA >20 ng/ml, GS ≥8 oder ≥cT2c (N. Mottet et al., 2022). Andere Leitlinien, wie die der American Urological Association (AUA), und Studien, wie auch vorliegende, ordnen ein cT2c-Stadium der intermediären Risikogruppe zu (American Urological Association/ American Society for Radiation Oncology/ Society of Urologic Oncology, 2017; van den Bergh et al., 2019; Walz et al., 2009). Auch hinsichtlich des PSA-Werts zeigen sich in der Literatur leichte Abweichungen (Walz et al., 2009). Bezüglich des Gleason-Scores ist zu nennen, dass sowohl einige Leitlinien als auch neuere Studien die intermediäre Risikogruppe in eine günstige intermediäre (*engl.* favorable intermediate, FIR) und eine ungünstige intermediäre Gruppe (*engl.* unfavorable intermediate, UIR) unterteilen, um GS 7(3+4) und GS 7(4+3) voneinander abzugrenzen (American Urological Association/ American Society for Radiation Oncology/ Society of Urologic Oncology, 2017; Courtney et al., 2021; Serrano & Anscher, 2016).

1.4 Therapie: Active Surveillance vs. radikale Prostatektomie

Zur primären Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms kommen eine Radiatio, eine operative Therapie (fokal, radikal) und eine abwartende Therapie (Active Surveillance) in Frage. Des Weiteren werden je nach Tumoraggressivität und -ausbreitung adjuvante Therapien in Betracht gezogen. Hierbei handelt es sich meist um eine Radiatio und/oder Hormontherapie. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021) In vorliegender Arbeit sind die Active Surveillance und die radikale Prostatektomie von besonderer Relevanz und werden im Folgenden thematisiert.

1.4.1 Active Surveillance

Bei der Active Surveillance (AS), im Deutschen auch als Aktive Überwachung bezeichnet, handelt es sich um eine nicht-invasive Behandlung des PCa für Patienten mit lokalisiertem Tumor und niedrigem Risikoprofil, die vor allem der

Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen anderer Therapien dient. PCa-Patienten unter AS werden engmaschig mittels DRU, PSA-Wert-Bestimmung und Stanzbiopsien überwacht, um eine Progression des Tumors frühzeitig festzustellen und gegebenenfalls eine aktive Therapie einzuleiten.

Durch die sich ausbreitende Verwendung des PSA-Tests zur PCa-Früherkennung und die vermehrte Detektion von Karzinomen in Frühstadien wuchs das Interesse an einer sicheren, nicht-invasiven Therapiemöglichkeit zur Vermeidung von Übertherapien. Insbesondere bei jungen Männern stellte sich die Frage, ob der Zeitpunkt einer Operation aufgeschoben werden kann, ohne dass es zu einer relevanten Tumorprogression kommt. (Gerber, 1994; Johansson, 1994) Erste Studien wurden initiiert, die für ausgewählte PCa-Patienten eine abwartende Therapie vorsahen, allerdings unter regelmäßigen Kontrollen bestimmter auf eine Progression hindeutende Parameter wie eine auffällige DRU, steigende PSA-Werte oder histologisches Upgrading/Upstaging (Verschlechterung der Tumorpathologie) in Kontrollbiopsien (Choo et al., 2002).

Im Jahr 2006 wurde die „Prostate Cancer Research International: Active Surveillance“ (PRIAS)-Studie initiiert, die auch heute noch als die weltweit größte prospektive Studie zur Optimierung von Active Surveillance gilt. Die PRIAS-Studie hatte das Ziel, evidenzbasierte Richtlinien für die Anwendung einer AS beim lokalisierten PCa zu erstellen und damit Übertherapien zu verhindern (van den Bergh et al., 2007). Die initialen Einschlusskriterien waren GS ≤ 6 , $\leq cT2c$, PSA ≤ 10 ng/ml, maximal 2 positive Stanzzyylinder, PSA-Dichte $\leq 0,2$ ng/ml/cm³. Die Kriterien wurden 2012 und 2015 auf Grundlage der laufenden Erkenntnisse angepasst: Seit 2012 wurden zusätzlich Patienten mit GS 7(3+4)-Tumoren und seit 2015 auch Patienten mit mehr als zwei positiven Stanzzyindern inkludiert. Sobald die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt waren, folglich also von einer Veränderung der Tumoreigenschaften auszugehen war, sollte die AS abgebrochen und eine aktive Therapie eingeleitet werden. Bis zum Jahr 2015 spielte als Abbruchkriterium im Studienprotokoll zusätzlich die PSA-Verdopplungszeit eine Rolle, wurde dann allerdings aus dem Protokoll eliminiert. Regelmäßige Kontrollen mittels DRU, PSA-Wert-Bestimmung und Rebiopsien waren vorgesehen. (Bokhorst et al., 2016)

2012 erfolgten Evaluierungen von Bul et al., die die Tumorpathologie derjenigen Probanden evaluierten, die bis 2011 aufgrund des Studienprotokolls zu einer radikalen Prostatektomie wechselten. 29% der radikal Prostatektomierten wiesen

ein ungünstiges Ergebnis in der Pathologie auf ($GS \geq 7(4+3)$ und/oder pT3-4) (Bul et al., 2012). Ein Update von 2016 stellte bei 36% der radikal Prostatektomierten eine ungünstige Pathologie fest. Trotz der hohen Rate an Upgrading und/oder Upstaging konnte gezeigt werden, dass 98% fünf Jahre und 94% zehn Jahre nach der Diagnose weder Rezidive oder Metastasen aufwiesen noch an ihrem PCa verstarben (PCa-spezifische Mortalität $<1\%$). (Bokhorst et al., 2016) Eine andere Studie zur Sicherheit von AS mit längerer Nachbeobachtungszeit zeigte in einem 10- bzw. 15-Jahres-Follow-up Überlebensraten von 98% bzw. 94% (Klotz et al., 2015). Die guten Langzeitergebnisse durch die Verbesserung und Sicherheit der AS-Strategie führten zu zunehmender Akzeptanz der AS unter den Urologinnen und Urologen. Dementsprechend stieg die Verwendung dieser Therapieoption stetig an (Wang, Xia, Zhang, & Zhang, 2021). In Schweden erhöhte sich der Anteil der AS an den PCa-Primärtherapien von 40% im Jahr 2009 auf 74% im Jahr 2014 (Loeb et al., 2017). Aktuell (2023) veröffentlichte Langzeitergebnisse aus dem Prostate-testing-for-cancer-and-Treatment (ProtecT) Trial belegen, dass es hinsichtlich des PCa-spezifischen Überlebens von Patienten mit lokalisiertem PCa in einem medianen 15-Jahres Follow-up keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieoptionen Active Surveillance, radikale Prostatektomie und Radiatio gab (Hamdy et al., 2023). Im ProtecT Trial wurden von 1999 bis 2009 Männern mit durch PSA-Tests und Biopsie detektierten lokalisierten PCa randomisiert eine der drei Therapiearten zugeordnet.

Laut der deutschen S3-Leitlinie gelten heutzutage folgende Kriterien für die Erwägung einer AS: $PSA \leq 10$ ng/ml, $GS \leq 6$, $\leq cT2a$, ≤ 2 positive Stanzzyylinder bei Entnahme von 10 bis 12 Stanzzyindern und $\leq 50\%$ Tumoranteil pro Stanzzyylinder. In den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung sollen DRU und PSA-Kontrolle alle drei Monate erfolgen, anschließend halbjährlich. Biopsien sollen in den ersten drei Jahren alle 12 bis 18 Monate sowohl systematisch als auch gezielt stattfinden, im Anschluss alle drei Jahre. Wenn die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt sind oder sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt, soll die AS beendet werden. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021)

In einigen Ländern wird die Empfehlung einer AS auch für Patienten mit günstigem intermediären Risiko (favorable intermediate risk) ausgesprochen. So findet sich eine entsprechende Verankerung beispielsweise in der britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline (National Institute for Health and

Care Excellence, 2019). In Deutschland bestehen diesbezüglich bisher nur Empfehlungen im Rahmen von Studien (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

1.4.2 Radikale Prostatektomie

Bei der radikalen Prostat(ovesikul)ektomie (RP) handelt es sich um die chirurgische Exstirpation der kompletten Prostata inklusive der Kapsel und der Samenblasen sowie oftmals der pelvinen Lymphknoten.

Die Entwicklung der radikalen Prostatektomie zur Behandlung eines Prostatakarzinoms findet ihren Beginn im Jahr 1867, in dem Theodor Billroth in Wien erstmals die partielle Exstirpation einer Prostata gelang. Die erste radikale Prostatektomie, allerdings ohne Vesikulektomie, erfolgte 1882 durch Heinrich Leisrink, der Patient überlebte jedoch nur wenige Tage nach der Operation. Eine entscheidende Entwicklung führte Hugh Hampton Young herbei, indem er am Johns Hopkins Hospital in Baltimore 1904 die erste radikale Prostatovesikulektomie durchführte. Die Operationen fanden ausschließlich über einen perinealen Zugang statt, bis 1910 von dem Franzosen René Leriche die erste antegrade transvesikale Prostatektomie vorgenommen wurde. In den Folgejahren wurden weitere Zugangswege (ischiorektal, sakroperineal, sakral) erprobt und verfeinert, bis 1945 von Terence Millin die ersten beiden radikalen, retrograden, extrakapsulären Prostatektomien durchgeführt wurden. Die standardmäßige Lymphadenektomie wurde 1959 von Rubin Flocks eingeführt. In den 1980er Jahren begannen mit Patrick Walsh die gefäß- und nervenbündel-schonenden Operationen. Die minimalinvasiven, laparoskopischen Techniken wurden für die RP erstmalig 1991 in Amerika eingesetzt und führten zu einem enormen Anstieg an Operationen in Westeuropa und Amerika. Die erste extraperitoneale Prostatektomie wurde 2001 von dem Belgier Renaud Bollens durchgeführt, die erste extraperitoneale, intrakapsuläre, nervenerhaltende RP wurde 2005 in Deutschland durch Jens-Uwe Stolzenburg durchgeführt. Die robotergesteuerte DaVinci-Prostatektomie wurde erstmalig im Jahr 2001 von Jochen Binder in Deutschland durchgeführt und hat sich seither zu einer der Standardmethoden der radikalen Prostatektomie entwickelt. (Hatzinger, Hubmann, Moll, & Sohn, 2012; Klingler & Loidl, 2007)

Heutzutage wird bei einer RP aus den drei Zugangswegen retropubisch, laparoskopisch und perineal ausgewählt. Die radikale retropubische Prostatektomie wird in Deutschland und auch weltweit am häufigsten praktiziert, jedoch zunehmend von der robotisch-assistierten laparoskopischen Prostatektomie verdrängt. Die

herkömmliche laparoskopische Prostatektomie wird seit der Verfügbarkeit des DaVinci-Roboters nur noch selten angewendet. Auch die radikale perineale Prostatektomie stellt ein nur selten angewandtes Operationsverfahren dar. (Manski, 2020b)

Die RP wurde bereits in den 1990er Jahren standardmäßig zur Behandlung von lokalisierten Tumoren (\leq cT2c) eingesetzt. In entsprechenden Studien konnte schon zu den Anfangszeiten der RP gezeigt werden, dass durch diese das Risiko einer Tumorprogression sowie einer Entwicklung von Metastasen reduziert und die Mortalität verringert wird (Bill-Axelson et al., 2008; Bill-Axelson et al., 2005). In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie kommt eine RP deshalb immer noch als Primärtherapie für lokalisierte PCa aller Risikogruppen in Frage (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Da eine RP jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen wie eine Harninkontinenz und eine erektile Dysfunktion zur Folge haben kann (Burnett et al., 2007; Tienza et al., 2015), wird bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil immer häufiger eine Active Surveillance als Primärtherapie bevorzugt. In einer amerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass die RP zur Behandlung des PCa zwischen 2010 und 2015 stetig abnahm, während die AS konstant zunahm (Wang et al., 2021).

Lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome (T3-4) wurden anfangs vor allem mittels Radiatio und Hormontherapie behandelt. In Langzeitstudien konnte allerdings festgestellt werden, dass eine RP auch bei lokal fortgeschrittenen PCa mit den anderen beiden Therapieoptionen vergleichbare Überlebenszeiten aufwies (Carver, Bianco, Scardino, & Eastham, 2006). Aus diesem Grund kann die RP laut aktueller Leitlinie auch bei lokal fortgeschrittenen PCa als primäre Therapie eingesetzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Für metastasierte PCa spielt die RP schon immer lediglich eine untergeordnete Rolle. Sie kann nach der Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Rahmen einer multimodalen Therapie in Erwägung gezogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Zur Beurteilung der Veränderungen der Indikation und Verwendung der radikalen Prostatektomie im Laufe der Zeit finden sich mehrere Studien, die radikal prostatektomierte Männer hinsichtlich der Risikogruppenverteilung und des pathologischen Outcomes nach der Operation untersuchten.

Huland und Graefen zeigten in ihrer monozentrischen Studie eine Abnahme der Anzahl radikaler Prostatektomien bei Niedrigrisiko-Patienten von 60% im Jahr 2004 auf 27% im Jahr 2012. Der Anteil von GS 6-Tumoren im RP-Präparat reduzierte sich im selben Zeitraum von 56,2% auf 10%, der Anteil organbegrenzter Tumorstadien von 80% auf 62%. (Huland & Graefen, 2015)

In einer europaweiten Fortsetzung dieser Studie konnten van den Bergh et al. für den Zeitraum von 2000 bis 2015 aufzeigen, dass immer weniger Niedrigrisiko-PCa (von 31% auf 5%) und vermehrt Hochrisiko-PCa (von 10% auf 30%) radikal entfernt wurden. Im Prostatektomie-Präparat zeigten sich im Jahr 2000 noch in 46% der Fälle lokalisierte Tumore mit einem Gleason-Score von 6, während dies 2015 nur noch in 8% der Fälle zu verzeichnen war. (van den Bergh et al., 2019)

Beide oben genannten Studien zeigten des Weiteren, dass immer weniger Patienten operiert wurden, die als potenzielle Kandidaten für eine Active Surveillance galten (Huland & Graefen, 2015; van den Bergh et al., 2019).

In den 2014 festgelegten ISUP-Kriterien wurden die Definitionen der Gleason-Grade verändert, um eine exaktere Unterscheidung zwischen insignifikanten und signifikanten Karzinomen zu ermöglichen. Um die Auswirkung zu überprüfen, wurde in einer Studie von Chung et al. das pathologische Outcome bei potenziellen AS-Patienten (PRIAS-Kriterien), die zwischen 2009 und 2015 dennoch radikal prostatektomiert wurden, mit dem pathologischen Outcome bei potenziellen AS-Patienten, die zwischen 2016 und 2017 operiert wurden, verglichen. Während sich bei den zwischen 2009 und 2015 radikal Prostatektomierten ein Anteil von 36,8% an insignifikanten Karzinomen nach der OP zeigte, stieg der Anteil bei den zwischen 2016 und 2017 radikal Prostatektomierten auf 57,4% an. (Chung et al., 2021) Dies zeigte, dass durch die Definitionsänderungen in den ISUP-Beschlüssen hinsichtlich der Gleason-Grade die Kriterien für potenzielle AS-Patienten geeigneter wurden als zuvor.

1.5 Auftreten eines biochemischen Rezidivs

Zur Nachsorge nach lokal kurativ intendierter Therapie der PCa finden regelmäßige Kontrollen des PSA-Werts statt. Bei kompletter Resektion der Prostata fällt die PSA-Serumkonzentration unter die Nachweisgrenze. Folglich bedeutet ein Anstieg des PSA-Werts, dass sich erneut Tumorzellen im Körper vermehren. Innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Therapie findet die PSA-Kontrolle alle drei Monate

statt. Bei Patienten, deren PSA-Wert sich unter der Nachweisgrenze befindet, findet die Kontrolle in den Folgejahren halbjährlich und ab dem fünften Jahr jährlich statt. Laut Leitlinien definiert der in mindestens zwei Messungen erhobene Anstieg des PSA-Werts auf $>0,2$ ng/ml nach RP ein biochemisches Rezidiv (BCR). (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021)

Ein biochemisches Rezidiv wurde in 29% der Fälle bei zwischen 1987 und 1993 radikal Prostatektomierten in einem 10-Jahres-Follow-up festgestellt, die Wahrscheinlichkeit für ein BCR zeigte sich in den ersten zwei Jahren nach RP am höchsten (Amling et al., 2000). Männer, die zwischen 2000 und 2009 eine RP erhielten, wiesen nach fünf Jahren in 12,3% der Fälle ein BCR auf, nach zehn Jahren in 18,4% der Fälle (Llukani & Lepor, 2017). Eine deutsche Studie zeigte, dass auch 20 Jahre nach RP noch biochemische Rezidive auftreten können (Liesenfeld, Kron, Gschwend, & Herkommer, 2017).

Risikofaktoren für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs werden bereits präoperativ bestimmt, um geeignete Therapieoptionen zu bestimmen (s. Risikogruppen). Ein höherer PSA-Wert bei Diagnosestellung, ein höherer Gleason-Score, ein lokal fortgeschrittenes PCa, das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und das Vorliegen von Fernmetastasen führen zu einem höheren Risiko für die Entwicklung eines BCR (Walz et al., 2009). Des Weiteren erhöht ein tumorpositiver chirurgischer Resektionsrand (R1) die Gefahr eines BCR (Amling et al., 2000; Rouanne et al., 2014; Sachdeva et al., 2017). In einer Studie von Hatano et al. wiesen in einem R1-Kollektiv 22% zwei Jahre und 36% vier Jahre nach RP ein BCR auf (Hatano et al., 2017). Zu beachten ist, dass ein positiver Resektionsrand zudem eine PSA-Persistenz nach der Operation verursachen kann. Zusätzlich wurde ein Zusammenhang der PSA-Dichte (Hamada et al., 2016) und einer kürzeren PSA-Verdopplungszeit (Llukani & Lepor, 2017) mit dem Auftreten eines BCR beschrieben. Außerdem ging ein höherer Tumoranteil in den Stanzylindern der Biopsie mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines BCR einher (Oikawa et al., 2020). Zudem wurde ein größeres Tumolvolumen als Risikofaktor beschrieben (Alenezi, Ismail, & Eden, 2021; Raison et al., 2021). Auch ein höherer Body-Mass-Index stellte in manchen Studien einen Risikofaktor für das Auftreten eines BCR dar (Ferro et al., 2022; Freedland et al., 2019; Kane et al., 2010; Rivera-Izquierdo et al., 2022).

1.6 Fragestellung

Die Einführung des PSA-Tests zur Früherkennung von Prostatakarzinomen führte zu einer erhöhten Detektionsrate von Tumoren in niedrigen Stadien sowie zu einer Verringerung des Durchschnittsalters der Patienten bei Diagnosestellung. Infolgedessen kam es zu einer Zunahme von vermuteten Übertherapien, d.h. von Therapien klinisch insignifikanter Karzinome, die aller Voraussicht nach zeitlebens keinen negativen Einfluss auf die Lebenserwartung der betroffenen Männer gehabt hätten. Dadurch wuchs das Interesse an der Erforschung einer sicheren, nicht-invasiven Therapiemethode, die Übertherapien vermeidet und somit die therapeutischen, teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Inkontinenz und erektile Dysfunktion hinauszögert. Über viele Jahre hinweg etablierte sich folglich die Active Surveillance, die als Behandlungsmethode beim Niedrigrisiko-Prostatakarzinom immer mehr in den Fokus der klinischen Praxis gerückt ist und damit in vielen Ländern die radikale Prostatektomie als Primärtherapie in den Hintergrund stellte. Beim Hochrisiko-Prostatakarzinom wurde die Indikation zur operativen Therapie im Laufe der Zeit erweitert. Dies beruhte einerseits auf dem Fortschritt in der Diagnostik sowie der Verbesserung der Operationstechniken und andererseits auf Studienergebnissen, die den Nutzen der RP auch für Patienten mit fortgeschrittenen, lange Zeit als inkurabel geltenden Prostatakarzinomen darlegten. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Veränderungen hinsichtlich der Indikationsstellung zur RP im Verlauf der vergangenen 25 Jahre darzustellen und eine Einschätzung zur Häufigkeit von Übertherapien zu liefern. Indirekt sollte dies Aufschluss über die Entwicklung bezüglich der Anwendung sowie der Sicherheit der Active Surveillance geben. Ein weiteres Ziel bestand darin herauszufinden, bei Vorliegen welcher Risikofaktoren eventuell der Bedarf einer Therapieoptimierung/-änderung besteht.

Dazu wurden prä- und postoperative Tumorcharakteristika von 11.071 Männern, die im Zeitraum von 1995 bis 2019 radikal prostatektomiert wurden, aus der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ entnommen. Es erfolgte die Darstellung der Veränderungen der Risikogruppen-Verteilung, der Tumorcharakteristika und des Rezidivaufretens bei den radikal prostatektomierten Männern über die vergangenen 25 Jahre. Im Detail wurden folgende Parameter analysiert: PSA-Wert bei Diagnosestellung, Risikogruppenverteilung (niedriges, intermediäres, hohes Risiko), prä- und postoperativer Gleason-Score sowie prä- und postoperatives Tumorstadium, Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von fünf Jahren

nach RP und Vorliegen eines günstigen lokalisierten Prostatakarzinoms (\leq pT2c, Gleason-Score \leq 6, pN0, cM0, 5-Jahres biochemisch-rezidivfreies Überleben). Mittels multipler logistischer Regression sollten Risikofaktoren für ein Rezidivaufreten innerhalb von fünf Jahren nach radikaler Prostatektomie identifiziert werden.

2 Material und Methodik

2.1 Die nationale Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“

Die für die vorliegende Arbeit verwendeten Daten stammen aus der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“.

Das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ wurde 1993 unter Herrn Dr. Paiss am Universitätsklinikum in Ulm begonnen. Das primäre Ziel war zunächst die Identifikation molekulargenetischer Faktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms (PCa). Die zugrunde liegende Idee entstand nach Veröffentlichung eines Artikels von Carter et al. im Jahr 1993, in dem Kriterien für ein hereditäres Prostata-Ca formuliert wurden (Johns-Hopkins-Kriterien) (Carter et al., 1993). Deutschlandweit wurden PCa-Patienten mit positiver PCa-Familienanamnese rekrutiert. Seit 1999 wurden mit der Übernahme der Leitung durch Frau Dr. Herkommer jedoch nicht mehr lediglich Prostatakarzinom-Patienten mit positiver PCa-Familienanamnese in das Projekt aufgenommen, sondern auch sporadisch erkrankte Männer (d.h. Männer, die den einzigen PCa-Fall einer Familie ausmachten) sowie deren Angehörige, um weitere Aspekte des PCa zu untersuchen. Dazu gehörten Zusammenhänge mit anderen Krebserkrankungen, psychoonkologische Parameter, Ernährungsgewohnheiten und Lifestyle-Faktoren. Die bundesweite Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ wurde errichtet und die Informationen über die PCa-Patienten sowie über deren Verwandte wurden seither in diese eingepflegt. 2006 wurde der Sitz des Projekts nach München ans Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität verlagert.

Die Identifizierung und Kontaktaufnahme mit den Männern, den sogenannten Index-Patienten, erfolgte deutschlandweit in Kooperation mit einer Vielzahl an Praxen, Kliniken sowie Rehabilitationseinrichtungen, wobei letztere für den größten Anteil der Rekrutierten verantwortlich waren. Dies war dadurch zu erklären, dass in den Rehabilitationskliniken viel mehr Zeit für die Studienaufklärung und das Ausfüllen der Fragebögen zur Verfügung stand als bspw. in Akutkliniken, in denen es seit der Einführung der ersten Fallpauschalen im Jahr 1996 und der Verankerung dieser in dem seit 2004 in Deutschland geltenden DRG-System zu einer kürzeren Verweildauer der PCa-Patienten nach radikaler Prostatektomie (RP) kam. Da am häufigsten PCa-Patienten, die als Therapieart eine radikale Prostatektomie erhielten, den anschließenden Aufenthalt in Rehabilitationskliniken benötigten, war

eine Überrepräsentation der auf diese Weise behandelten Männer in der Datenbank zu finden.

Die Patienten erhielten bei der Ersterhebung einen Studieninformationszettel sowie einen Fragebogen mit folgenden Punkten:

- Kontaktdaten
- Zeitpunkt und Umstände, die zur Diagnosestellung führten (z.B. Vorsorge)
- Anzahl vorausgehender unauffälliger Vorsorgeuntersuchungen
- Behandlungsmethode des Prostatakarzinoms (z.B. Radiatio, radikale Prostatektomie, Chemotherapie)
- Angehörige ersten Grades mit Angabe von Geburts- und ggf. Sterbejahr
- Onkologische Eigen- und Familienanamnese, sowohl PCa als auch weitere Krebserkrankungen

Bei familiärer Häufung an Prostatakarzinomen erhielten die Patienten im weiteren Studienverlauf einen Familienfragebogen, der detailliertere Daten der betroffenen Familienmitglieder hinsichtlich der PCa-Diagnose und ggf. weiteren Krebserkrankungen erhob. In diesem Rahmen wurden die Daten der Angehörigen ersten, zweiten und dritten Grades erfasst.

Nachdem die Daten aller PCa-Fälle der Familie, auch der kürzlich verstorbenen Familienmitglieder, in der Datenbank erfasst und ein Familien-Stammbaum erstellt wurde, wurden ergänzende Informationen vom behandelnden Urologen eingeholt:

- Befunde der digital-rektalen Untersuchung (DRU) und des transrektalen Ultraschalls (TRUS)
- Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Wert bei Diagnosestellung
- Ergebnisse der Biopsie bzw. Resektion: Anzahl und Lokalisation positiver Stanzzyylinder, Tumorstadium, Gleason-Score
- Primäre Therapie
- Weitere Therapien (neoadjuvant, adjuvant, im weiteren Verlauf)
- Histologisches Stadium im Prostata-Präparat nach RP (TNM-Klassifikation, Grading, Gleason-Score, Resektionsstatus)
- PSA-Wert-Verlauf seit Therapiebeginn
- Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung mit entsprechendem PSA-Wert

Die Befunde der pathologischen Untersuchungen wurden zur Validierung der Daten angefordert und geprüft. Bei fehlenden Dokumenten wurden zur Validierung Arztbriefe oder auch Todesbescheinigungen – bei entsprechender Angabe des Prostatakarzinoms als Todesursache – verwendet.

Im weiteren Verlauf wurde/wird den Patienten in jährlichen Abständen ein Nachsorgefragebogen zugesendet, welcher mit einem bereits frankierten und adressierten Rückumschlag versehen war/ist. Dieser diente/dient der Erhebung der PCa-spezifischen Verlaufsparemeter wie dem aktuellen PSA-Wert und ggf. dem Erhalt weiterer Therapien sowie der Aktualisierung der onkologischen Familienanamnese. Im Rahmen der jährlichen Befragung wurden/werden den Patienten zusätzlich Fragen zu wechselnden Begleitprojekten, beispielsweise Benefit Finding und Prostatakarzinom-spezifische Ängste aus dem Bereich der Psychoonkologie, gestellt.

2.2 Einteilung des Patientenkollektivs

In die retrospektive Analyse wurden alle 11.071 Männer eingeschlossen, die im Zeitraum von 1995 bis 2019 nach histologischer Sicherung eines Prostatakarzinoms mittels radikaler Prostatovesikulektomie therapiert wurden.

Es erfolgte eine Unterteilung der Männer in die folgenden fünf Gruppen anhand des Jahres der Operation:

- Gruppe A: 1995 bis 1999
- Gruppe B: 2000 bis 2004
- Gruppe C: 2005 bis 2009
- Gruppe D: 2010 bis 2014
- Gruppe E: 2015 bis 2019

2.3 Parameter

Im Folgenden werden die in die Analyse aufgenommenen Parameter beschrieben.

2.3.1 Patientenkollektiv

Es wurde das Alter des Patienten bei radikaler Prostatektomie und die Prostatakarzinom-Familienanamnese erfasst.

Alter bei radikaler Prostatektomie

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie wurde in Jahren angegeben. Es wurde mithilfe des Geburtsdatums und des Operationsdatums errechnet.

Prostatakarzinom-Familienanamnese

Eine positive PCa-Familienanamnese wurde für diejenigen Männer angenommen, die mindestens einen an einem Prostatakarzinom erkrankten Verwandten ersten Grades zum Zeitpunkt der Datenerhebung aufwiesen. Gemeint waren dementsprechend die Männer, die einen betroffenen Vater, Bruder und/oder Sohn hatten. Die Darstellung erfolgte dichotomisiert:

≥1 Verwandter Grad I mit PCa

- ja
- nein

2.3.2 Neoadjuvante und adjuvante Therapien

Es wurde der Erhalt von neoadjuvanten sowie adjuvanten Therapien erhoben.

Neoadjuvante Therapie

Neoadjuvante Therapien, also der RP vorangegangene Behandlungen zur Reduktion der Tumormasse des PCa, wurden wie folgt eingeteilt:

- Hormontherapie
- Chemotherapie
- keine

Adjuvante Therapie

Adjuvante Therapien, also sich der RP anschließende Behandlungen, wurden folgendermaßen klassifiziert:

- Radiatio
- Hormontherapie
- Chemotherapie
- keine

2.3.3 Präoperative Parameter

Die präoperativen Parameter PSA-Wert bei Diagnosestellung, klinisches Tumorstadium, Gleason-Score in der Biopsie sowie die daraus ermittelte Risikogruppe wurden erhoben.

PSA-Wert bei Diagnosestellung

Der PSA-Wert bei Diagnosestellung wurde im Serum des Patienten bestimmt und in ng/ml angegeben.

Klinisches Tumorstadium

Das klinische Tumorstadium (cT) des Prostatakarzinoms wurde im Biopsie-Präparat bestimmt und nach der weit verbreiteten und zuletzt 2017 aktualisierten TNM-Klassifikation der 1933 gegründeten Union internationale contre le cancer (UICC) erfasst. Die TNM-Klassifikation charakterisiert einen Tumor anhand der Tumorausbreitung (T), des Befalls von regionären Lymphknoten (N) und des Auftretens von Fernmetastasen (M) wie folgt: (Brierley, Gospodarowicz, & Wittekind, 2017)

T0: Kein Hinweis auf einen Primärtumor

TX: Primärtumor nicht beurteilbar

T1: Klinisch unauffälliger, nicht tastbarer Tumor

T1a: Tumor zufällig bei der histologischen Untersuchung des resezierten Prostatagewebes gefunden, höchstens 5% des Gewebes betroffen

T1b: Tumor zufällig bei der histologischen Untersuchung des resezierten Prostatagewebes gefunden, mehr als 5% des Gewebes betroffen

T1c: Tumor durch Nadelbiopsie nachgewiesen, die z.B. aufgrund einer PSA-Wert-Erhöpfung durchgeführt wurde

T2: Tastbarer Tumor, der auf die Prostata beschränkt ist

T2a: Tumor ist höchstens in der Hälfte eines Lappens zu finden

T2b: Tumor ist in mehr als der Hälfte eines Lappens zu finden

T2c: Tumor ist in beiden Lappen zu finden

T3: Tumor überschreitet die prostatistische Kapsel

T3a: Tumorausbreitung über die Kapsel hinaus (uni- oder bilateral)

T3b: Tumor breitet sich in die Samenblase(n) aus

T4: Tumor ist fixiert oder hat sich auf benachbarte Strukturen (außer die Samenblasen) ausgebreitet, z.B. Schließmuskel und Rektum

N0: Kein Befall regionärer Lymphknoten nachweisbar

NX: Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar

N1: Regionäre Lymphknotenmetastasen nachweisbar

M0: Keine Fernmetastasen nachweisbar

M1: Fernmetastasen nachweisbar

M1a: non-regionäre Lymphknoten

M1b: Knochenmetastasen

M1c: andere Fernmetastasen

In vorliegender Arbeit erfolgte die Angabe des klinischen Tumorstadiums eingeteilt in:

- \leq cT1c
- cT2 (wenn keine erweiterte Einteilung in a, b oder c möglich)
- cT2a
- cT2b
- cT2c
- cT3 (wenn keine erweiterte Einteilung in a oder b möglich)
- cT3a
- cT3b
- cT4

Gleason-Score in der Biopsie

In der Stanzbiopsie wurde zur Ermittlung des Gleason-Scores der quantitativ vorherrschende Gleason-Grad mit dem höchsten bzw. schlechtesten Gleason-Grad addiert. Es erfolgte eine Einteilung in:

- GS \leq 6
- GS 7(3+4)
- GS 7
- GS 7(4+3)
- GS 8
- GS 9
- GS 10

Risikogruppe

Es fand eine präoperative Einteilung der Patienten hinsichtlich des Risikos für das posttherapeutische Auftreten eines biochemischen Rezidivs in niedriges, intermediäres und hohes Risiko statt. Das Risiko wurde anhand der Parameter PSA-Wert bei Diagnosestellung, klinisches TNM-Stadium und Gleason-Score in der Biopsie folgendermaßen definiert:

- Niedriges Risiko:
 \leq cT2a und Gleason-Score \leq 6 und PSA <10 ng/ml
- Intermediäres Risiko:
 \leq cT2c und Gleason-Score 7(3+4), 7, 7(4+3) oder PSA 10-20 ng/ml

- Hohes Risiko:
 - ≥cT3 oder cN1 oder cM1 oder Gleason-Score ≥8 oder PSA >20 ng/ml

440 der 11.071 Fälle wurden bei der Analyse des präoperativen Risikos ausgeschlossen, da bei ihnen durch ein nicht ausreichend beschriebenes klinisches T-Stadium (Kategorie „cT2“) keine Zuordnung zu einer Risikogruppe erfolgen konnte.

2.3.4 Postoperative Parameter

Die postoperativen Parameter pathologisches Tumorstadium, postoperativer Gleason-Score, Lymphknotenstatus, Fernmetastasen, Resektionsrand, biochemisches Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach RP sowie günstiges lokalisiertes Prostatakarzinom wurden erhoben.

Pathologisches Tumorstadium

Das pathologische Tumorstadium (pT) wurde nach der Operation im Prostatektomie-Präparat bestimmt und entsprechend dem klinischen Tumorstadium nach der weit verbreiteten TNM-Klassifikation der UICC beschrieben. Zur Definition der TNM-Klassifikation siehe Kapitel 2.3.3.

In vorliegender Arbeit erfolgte die Angabe des pathologischen Tumorstadiums eingeteilt in:

- pT2 (wenn keine erweiterte Einteilung in a, b oder c möglich)
- pT2a/pT0
- pT2b
- pT2c
- pT3 (wenn keine erweiterte Einteilung in a oder b möglich)
- pT3a
- pT3b
- pT4

Außerdem wurde zusammengefasst zwischen dem Vorliegen eines lokalisierten PCa und eines lokal fortgeschrittenen PCa differenziert:

- ≤pT2
- pT3/4

Postoperativer Gleason-Score

Im Prostatektomie-Präparat wurde zur Ermittlung des Gleason-Scores der vorherrschende und am zweithäufigsten vorkommende Gleason-Grad summiert. Es erfolgte eine Einteilung in:

- GS ≤6
- GS 7(3+4)
- GS 7
- GS 7(4+3)
- GS 8
- GS 9
- GS 10

Lymphknotenstatus

Der Lymphknotenstatus wurde anhand der operativ entfernten Lymphknoten bestimmt und nach dem zweiten Teil der bereits für den Parameter „Tumorstadium“ verwendeten TNM-Klassifikation der UICC (siehe Kapitel 2.3.3) beschrieben. Es erfolgte eine Einteilung in:

- pN0: Kein Befall regionärer Lymphknoten nachweisbar /
pNX: Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
- pN1: Regionäre Lymphknotenmetastasen nachweisbar

Fernmetastasen

Das Vorhandensein von Fernmetastasen wurde mittels Bildgebung festgestellt und nach dem dritten Teil der bereits für die Parameter „Tumorstadium“ und „Lymphknotenstatus“ verwendeten TNM-Klassifikation der UICC (siehe Kapitel 2.3.3) beschrieben. Es erfolgte eine Einteilung in:

- cM0: Keine Fernmetastasen nachweisbar
- cM1: Fernmetastasen nachweisbar

Resektionsrand

Nach der radikalen Prostatektomie fand eine histopathologische Beurteilung des chirurgischen Resektionsrandes statt. Bei der Beschreibung wurde zwischen drei Möglichkeiten differenziert:

- R0: Kein Nachweis von Tumorzellen am Resektionsrand
- RX: Resektionsrand nicht beurteilbar

- R1: Nachweis von Tumorzellen am Resektionsrand

Biochemisches Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach RP

Mit Hilfe der jährlichen Fragebögen wurde überprüft, ob bei Patienten innerhalb von fünf Jahren nach radikaler Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv nachgewiesen wurde. Bei diesem handelte es sich in vorliegender Arbeit um den einmaligen Anstieg des PSA-Werts auf $\geq 0,2$ ng/ml. Durch die Organspezifität des PSA sollte nach der erfolgreichen Entfernung der gesamten Prostata der PSA-Wert im Serum unter die Nachweisgrenze abfallen. Bei einem erneuten Anstieg ist folglich davon auszugehen, dass sich erneut Tumorzellen im Körper vermehren. Es erfolgte eine Einteilung in:

biochemisches Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach RP

- ja
- nein

Es fehlten für diesen Parameter die Daten von 2.404 Patienten. Ein Großteil davon betraf die Patienten der Gruppe E, da deren Operation zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht fünf Jahre zurücklag und dementsprechend das Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von fünf Jahren nach RP noch nicht überprüft werden konnte.

Günstiges lokalisiertes Prostatakarzinom

In vorliegender Arbeit wurde ein günstiges lokalisiertes Prostatakarzinom als das postoperative Vorliegen der Kriterien $\leq pT2c$, Gleason-Score ≤ 6 , pN0, cM0, kein BCR innerhalb von fünf Jahren nach PR sowie keine neoadjuvante Therapie definiert. Das Vorhandensein eines solchen Prostatakarzinoms wurde dichotomisiert dargestellt:

günstiges lokalisiertes Prostatakarzinom

- ja
- nein

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels der Software SAS (Statistical Analysis Systems), Version 9.4. (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

Das Gesamtkollektiv der vorliegenden Analyse wurde zunächst, eingeteilt in fünf Operationszeiträume (jeweils fünf Jahre lang), durch eine deskriptive Statistik charakterisiert. Hierbei wurden die kategorialen Parameter durch die absolute (n) und die relative (%) Häufigkeit beschrieben. Die stetigen Parameter wurden durch den Median, die 25. und 75. Perzentile, den Mittelwert und die Standardabweichung dargelegt.

Der Fokus der Veränderungen über den zeitlichen Verlauf lag auf der Risikogruppenverteilung (niedriges, intermediäres, hohes Risiko), dem pathologischen Tumorstadium, dem postoperativen Gleason-Score sowie dem postoperativen Vorliegen eines günstigen lokalisierten PCa, weshalb diese vier Parameter zusätzlich im jährlichen Verlauf dargestellt wurden.

Die Risikofaktoren für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von fünf Jahren nach radikaler Prostatektomie wurden in einer multiplen logistischen Regression ermittelt. Hierbei wurden die Faktoren Operationszeitraum, Alter bei RP, neoadjuvante sowie adjuvante Therapie, PSA-Wert bei Diagnosestellung, Risikogruppe, postoperatives Tumorstadium, Resektionsrand und postoperativer Gleason-Score untersucht. Alter und PSA-Wert gingen als stetige Parameter in das Modell ein, letzterer wurde logarithmiert. Die übrigen Parameter gingen kategorisiert in das Modell ein. Es wurden Odds Ratios mit 95%igem Konfidenzintervall berechnet. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $<0,05$ angenommen.

Die Werte der deskriptiven Statistik wurden auf eine Nachkommastelle gerundet, die Odds Ratios und die Konfidenzintervalle auf zwei Nachkommastellen und die p-Werte auf vier Nachkommastellen. Dies führte in wenigen Fällen dazu, dass bei der Addition der Anteile nicht exakt 100,0% erreicht wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Analyse wurden insgesamt 11.071 Männer mit einem Prostatakarzinom (PCa) eingeschlossen, die im Zeitraum von 1995 bis 2019 eine radikale Prostatovesikulektomie (RP) erhielten. 6,4% der Operationen fanden von 1995 bis 1999 statt, 31,8% im Zeitraum von 2000 bis 2004, 29,5% von 2005 bis 2009, 14,9% von 2010 bis 2014 und 17,4% von 2015 bis 2019. (Tabelle 1)

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs betrug sowohl das durchschnittliche als auch das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der RP ca. 65 Jahre. Im zeitlichen Verlauf war ein konstanter leichter Anstieg des durchschnittlichen bzw. medianen Alters zu sehen, von 63,6 bzw. 63,4 Jahre im Zeitraum von 1995 bis 1999 auf 65,9 bzw. 66,5 Jahre im Zeitraum von 2015 bis 2019. (Tabelle 1)

Insgesamt hatte ein Viertel der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung mindestens einen erstgradig Verwandten mit PCa, drei Viertel der Patienten wiesen eine negative PCa-Familienanamnese auf. (Tabelle 1)

Tabelle 1: Alter bei RP und Prostatakarzinom-Familienanamnese in den Gruppen A bis E.

Zeitraum Charakteristika	Gesamt	A 1995-1999	B 2000-2004	C 2005-2009	D 2010-2014	E 2015-2019
Patienten mit RP						
<i>% (n)</i>	100,0 (11.071)	6,4 (712)	31,8 (3.520)	29,5 (3.267)	14,9 (1.651)	17,4 (1.921)
Alter bei RP, J						
<i>MW ± SD</i>	64,6 ± 6,8	63,6 ± 6,3	63,8 ± 6,2	64,7 ± 6,3	65,1 ± 7,5	65,9 ± 8,0
<i>M</i>	65,1	63,4	64,3	65,6	66,1	66,5
<i>25. P; 75. P</i>	60,4; 69,4	59,6; 68,0	60,2; 68,1	61,1; 69,0	60,2; 70,9	60,5; 72,2
≥1 Verwandter Grad I mit PCa						
<i>ja, % (n)</i>	24,6 (2.725)	29,5 (210)	28,2 (994)	22,8 (745)	24,1 (398)	19,7 (378)
<i>nein, % (n)</i>	75,4 (8.346)	70,5 (502)	71,8 (2.526)	77,2 (2.522)	75,9 (1.253)	80,3 (1.543)

J = Jahre; P = Perzentile

3.2 Neoadjuvante und adjuvante Therapien

Bei 94,0% der Patienten fand keine neoadjuvante Behandlung statt. 5,2% erhielten vor der RP eine Hormontherapie und 0,9% eine Chemotherapie. Den größten Anteil

an neoadjuvanten Chemotherapien innerhalb eines Operationszeitraums wiesen mit 3,0% die Männer auf, die in der Zeitspanne von 2015 bis 2019 prostatektomiert wurden. Den größten Anteil an neoadjuvanten Hormontherapien hingegen zeigte sich mit 9,4% bei den Männern, die im Zeitraum von 1995 bis 1999 operiert wurden. (Tabelle 2)

Bei 86,5% der Patienten fand keine adjuvante Behandlung statt. 7,9% erhielten nach der RP eine Radiatio, 5,6% eine Hormontherapie und 0,1% eine Chemotherapie. Letztere wurde ausschließlich bei Männern durchgeführt, die im Zeitraum von 2015 bis 2019 prostatektomiert wurden. Den größten Anteil an adjuvanten Hormontherapien wiesen mit 10,3% die Männer auf, die im Zeitraum von 1995 bis 1999 operiert wurden. (Tabelle 2)

Tabelle 2: Neoadjuvante und adjuvante Therapien in den Gruppen A bis E.

Zeitraum Therapie	Gesamt	A 1995-1999	B 2000-2004	C 2005-2009	D 2010-2014	E 2015-2019
neoadjuvante Therapie						
Hormontherapie, % (n)	5,2 (575)	9,4 (67)	7,1 (251)	4,8 (157)	3,0 (50)	2,6 (50)
Chemotherapie, % (n)	0,9 (94)	0,0 (0)	0,3 (9)	0,8 (27)	0,1 (1)	3,0 (57)
keine, % (n)	94,0 (10.402)	90,6 (645)	92,6 (3.260)	94,4 (3.083)	96,9 (1.600)	94,4 (1.814)
adjuvante Therapie						
Radiatio, % (n)	7,9 (872)	3,4 (24)	6,8 (239)	9,6 (314)	7,9 (131)	8,5 (164)
Hormontherapie, % (n)	5,6 (618)	10,3 (73)	6,6 (233)	4,6 (149)	4,3 (71)	4,8 (92)
Chemotherapie, % (n)	0,1 (7)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,4 (7)
keine, % (n)	86,5 (9.574)	86,4 (615)	86,6 (3.048)	85,8 (2.804)	87,8 (1.449)	86,3 (1.658)

3.3 Präoperative Parameter

Der durchschnittliche Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA) bei Diagnosestellung betrug 11,7 ng/ml, der Median betrug 7,5 ng/ml (Tabelle 3). Der mediane PSA-Wert sank dabei zunächst von 10,7 ng/ml im Jahr 1995 auf 6,8 ng/ml im Jahr 2005 und stieg ab diesem Zeitpunkt wieder an bis auf 7,8 ng/ml im Jahr 2019 (Abbildung 1). Dieser Kurvenverlauf über den analysierten Zeitraum hinweg traf auch auf die 75. Perzentile zu, die in einem Bereich von 10,7 ng/ml bis 15,4 ng/ml lag (Abbildung 1, Tabelle 3).

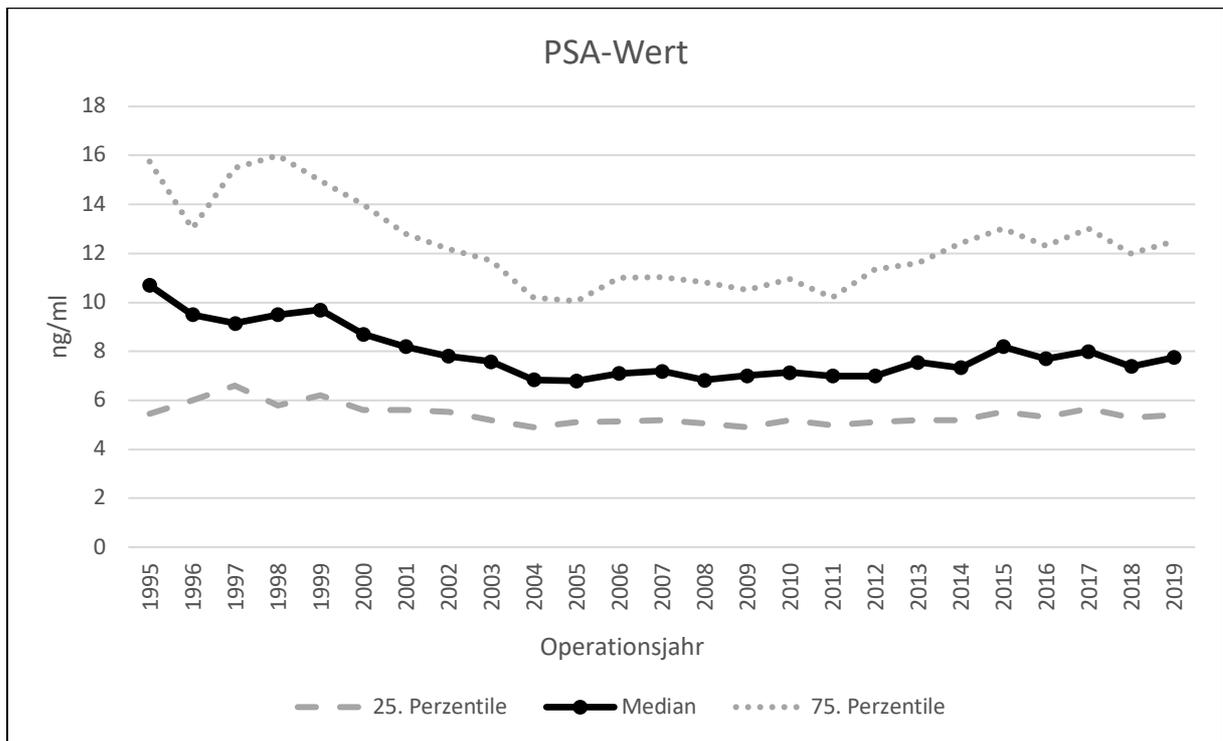


Abbildung 1: PSA-Wert bei Diagnosestellung im Verlauf von 1995 bis 2019.

Insgesamt wurde bei 96,8% der Patienten in der Biopsie ein lokalisiertes Tumorstadium (\leq cT2c) beschrieben, bei 3,3% wurde ein fortgeschrittenes Tumorstadium (cT3/4) diagnostiziert. Der Anteil der operierten Männer mit \leq cT2c-Tumoren sank von 98,8% (1995 bis 1999) auf 87,3% (2015 bis 2019.) Der Anteil operierter Männer mit cT3/4-Tumoren stieg währenddessen von 1,3% auf 12,7%. Der Anteil der nicht tastbaren Tumore (\leq cT1c) lag im Zeitraum von 1995 bis 1999 bei 17,7%, ab 2005 lag er stets bei ca. 50%. (Tabelle 3)

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv hatten 51,1% in der Biopsie einen Gleason-Score (GS) von maximal 6, 34,6% hatten einen GS von 7(3+4), 7 oder 7(4+3) und 14,3% hatten einen GS von 8 bis 10. Der Anteil der GS \leq 6-Tumoren im Patientenkollektiv sank von 66,3% im Zeitraum von 1995 bis 1999 auf 19,2% im Zeitraum von 2015 bis 2019. Der Anteil der operierten Tumoren mit GS 9 und GS 10 in der Biopsie stieg währenddessen von 2,5% auf 14,6%. (Tabelle 3)

Tabelle 3: Präoperative Parameter in den Gruppen A bis E.

Parameter / Zeitraum	Gesamt	A 1995-1999	B 2000-2004	C 2005-2009	D 2010-2014	E 2015-2019
PSA, ng/ml						
<i>MW ± SD</i>	11,7 ± 20,8	13,4 ± 13,4	10,9 ± 11,6	10,1 ± 12,0	12,2 ± 21,2	14,7 ± 39,3
<i>M</i>	7,5	9,6	7,7	7,0	7,2	7,8
<i>25. P; 75. P</i>	5,2; 11,9	6,1; 15,4	5,3; 12,1	5,1; 10,7	5,1; 11,1	5,4; 12,7
klinisches Tumorstadium						
≤cT1c, % (n)	42,3 (4.685)	17,7 (126)	30,3 (1.068)	49,7 (1.623)	53,2 (879)	51,5 (989)
cT2, % (n)	11,2 (1.234)	33,9 (241)	22,7 (799)	4,9 (159)	1,4 (23)	0,6 (12)
cT2a, % (n)	14,4 (1.591)	22,5 (160)	19,2 (677)	14,5 (473)	9,8 (162)	6,2 (119)
cT2b, % (n)	10,2 (1.127)	8,3 (59)	10,7 (375)	10,4 (338)	10,7 (177)	9,3 (178)
cT2c, % (n)	18,7 (2.074)	16,4 (117)	14,7 (518)	20,4 (665)	23,9 (395)	19,7 (379)
cT3, % (n)	1,1 (119)	0,6 (4)	0,7 (25)	0,2 (5)	0,4 (7)	4,1 (78)
cT3a, % (n)	0,9 (101)	0,6 (4)	1,2 (41)	0,0 (1)	0,2 (3)	2,7 (52)
cT3b, % (n)	1,2 (127)	0,1 (1)	0,4 (15)	0,1 (2)	0,2 (3)	5,5 (106)
cT4, % (n)	0,1 (13)	0,0 (0)	0,1 (2)	0,0 (1)	0,1 (2)	0,4 (8)
Gleason-Score Biopsie						
≤6, % (n)	51,1 (5.657)	66,3 (472)	65,6 (2.310)	57,1 (1.865)	38,8 (641)	19,2 (369)
7(3+4), % (n)	20,0 (2.219)	7,3 (52)	13,2 (464)	19,2 (628)	30,7 (507)	29,6 (568)
7, % (n)	4,6 (504)	8,9 (63)	6,4 (225)	6,4 (208)	0,4 (6)	0,1 (2)
7(4+3), % (n)	10,0 (1.108)	8,0 (57)	6,3 (223)	7,0 (228)	12,6 (208)	20,4 (392)
8, % (n)	8,6 (954)	7,0 (50)	5,7 (201)	6,9 (224)	10,2 (168)	16,2 (311)
9, % (n)	5,2 (571)	2,4 (17)	2,5 (88)	3,2 (104)	6,8 (113)	13,0 (249)
10, % (n)	0,5 (58)	0,1 (1)	0,3 (9)	0,3 (10)	0,5 (8)	1,6 (30)

P = Perzentile

Präoperativ wurden die Patienten in die Risikogruppen niedriges (27,0%), intermediäres (50,0%) und hohes Risiko (23,0%) unterteilt (Tabelle 4). Etwa ab dem Jahr 2005 war ein steigender Anteil der Hochrisiko-Patienten von 13,1% im Jahr 2005 auf 40,4% im Jahr 2019 unter den radikal Prostatektomierten zu verzeichnen, während der Anteil der Niedrigrisiko-Patienten von 39,6% im Jahr 2005 auf 9,4% im

Jahr 2019 sank (Abbildung 2). Der Anteil der Patienten mit intermediärem Risiko blieb über alle Operationszeiträume hinweg konstant bei ca. 50% (Tabelle 4).

Tabelle 4: Risikogruppen-Verteilung in den Gruppen A bis E.

Risikogruppe* / Zeitraum	Gesamt	A 1995-1999	B 2000-2004	C 2005-2009	D 2010-2014	E 2015-2019
niedriges Risiko, % (n)	27,0 (2.875)	24,8 (160)	30,4 (974)	34,3 (1.101)	24,7 (407)	12,1 (233)
intermediäres Risiko, % (n)	50,0 (5.316)	49,9 (322)	50,0 (1.604)	49,7 (1.596)	51,7 (851)	49,1 (943)
hohes Risiko, % (n)	23,0 (2.440)	25,3 (163)	19,6 (629)	16,1 (517)	23,6 (388)	38,7 (743)

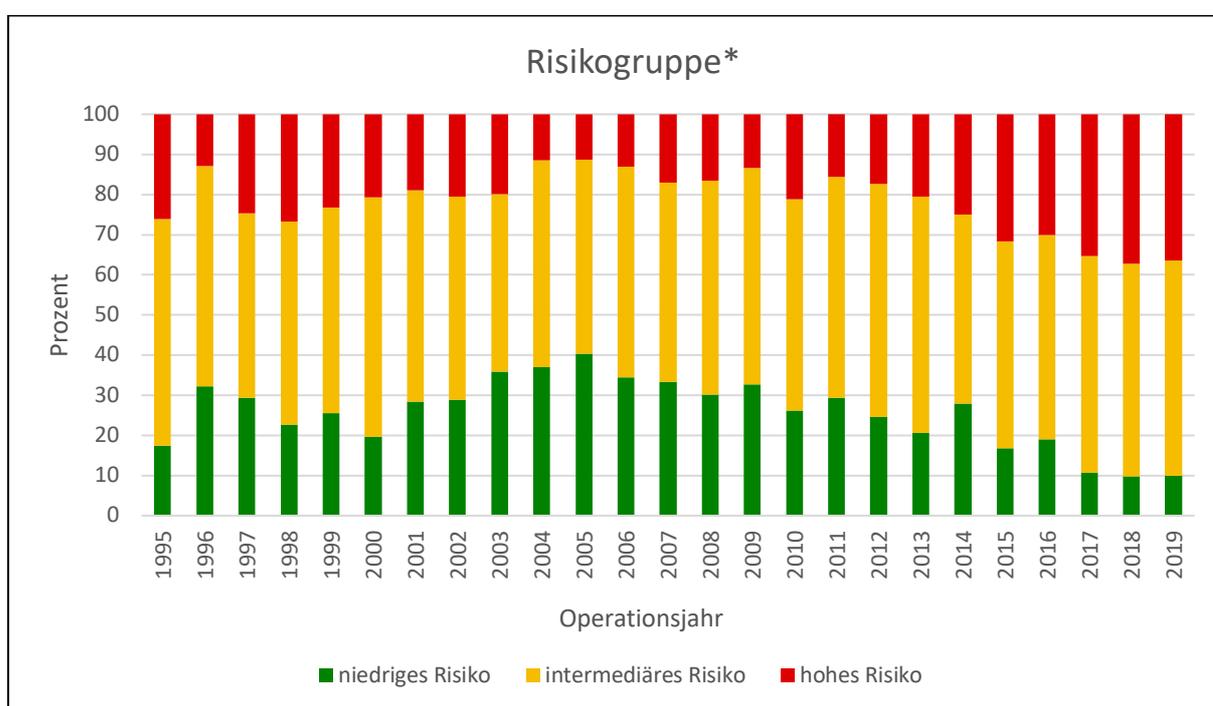


Abbildung 2: Risikogruppen-Verteilung im Verlauf von 1995 bis 2019.

*Definition Risikogruppe

niedriges Risiko: \leq T2a und Gleason-Score \leq 6 und PSA $<$ 10 ng/ml

intermediäres Risiko: \leq T2c und Gleason-Score 7(3+4), 7, 7(4+3) oder PSA 10-20 ng/ml

hohes Risiko: \geq T3 oder cN1 oder cM1 oder Gleason-Score \geq 8 oder PSA $>$ 20 ng/ml

3.4 Postoperative Parameter

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv wurde bei 67,3% der Männer im Prostatektomie-Präparat ein lokalisiertes Tumorstadium (\leq pT2c) beschrieben, bei 32,7% wurde ein fortgeschrittenes Tumorstadium (pT3/4) festgelegt (Tabelle 5). Der Anteil postoperativ lokalisierter Tumorstadien (\leq pT2c) reduzierte sich von 72% im Jahr 2005 auf 60,1% im Jahr 2019. Währenddessen stieg der Anteil der Patienten

mit pT3/4-Tumoren in der histopathologischen Untersuchung von 28% auf 40%.
(Abbildung 3)

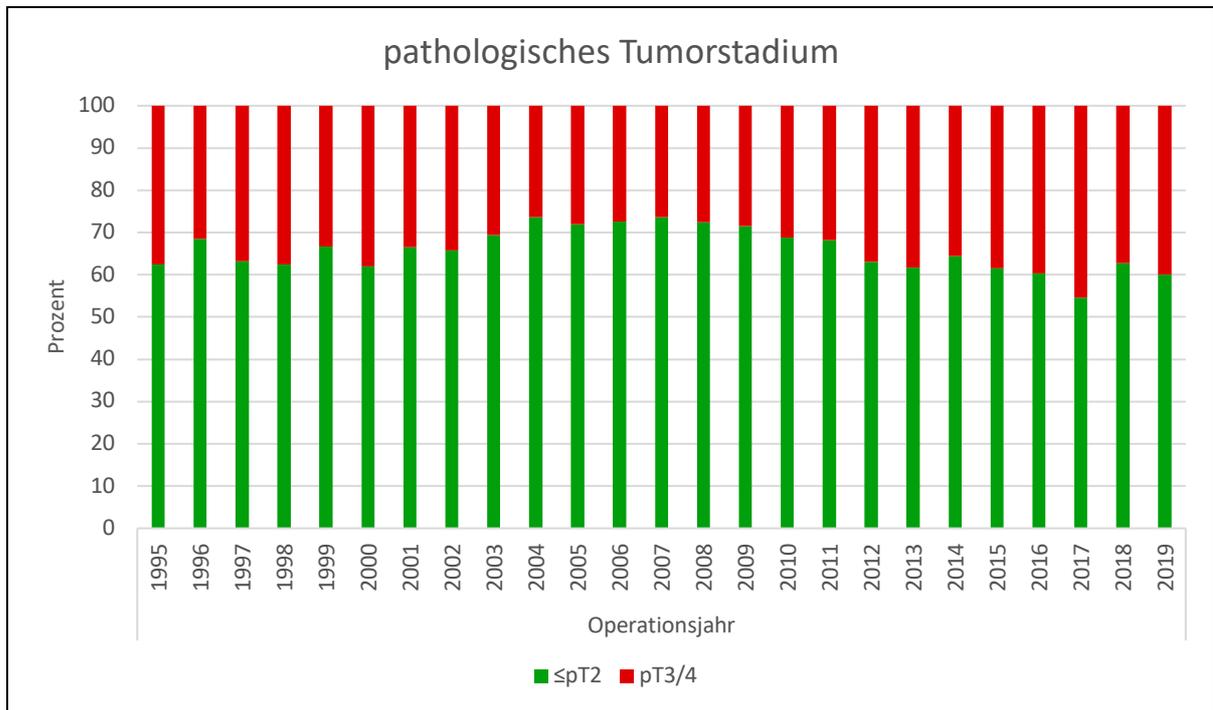


Abbildung 3: Verteilung der pathologischen Tumorstadien im Verlauf von 1995 bis 2019.

Insgesamt wiesen 37,6% im Prostatektomie-Präparat einen Gleason-Score ≤ 6 auf, 48,4% hatten einen GS von 7(3+4), 7 oder 7(4+3) und 13,9% hatten einen GS von 8 bis 10. Der Anteil der postoperativ klassifizierten GS ≤ 6 -Tumore sank von 59,7% im Zeitraum von 1995 bis 1999 auf 6,6% im Zeitraum von 2015 bis 2019. Der Anteil der operierten Tumore mit GS 9 und GS 10 stieg währenddessen von 3,8% auf 13,6%. (Abbildung 4, Tabelle 5)

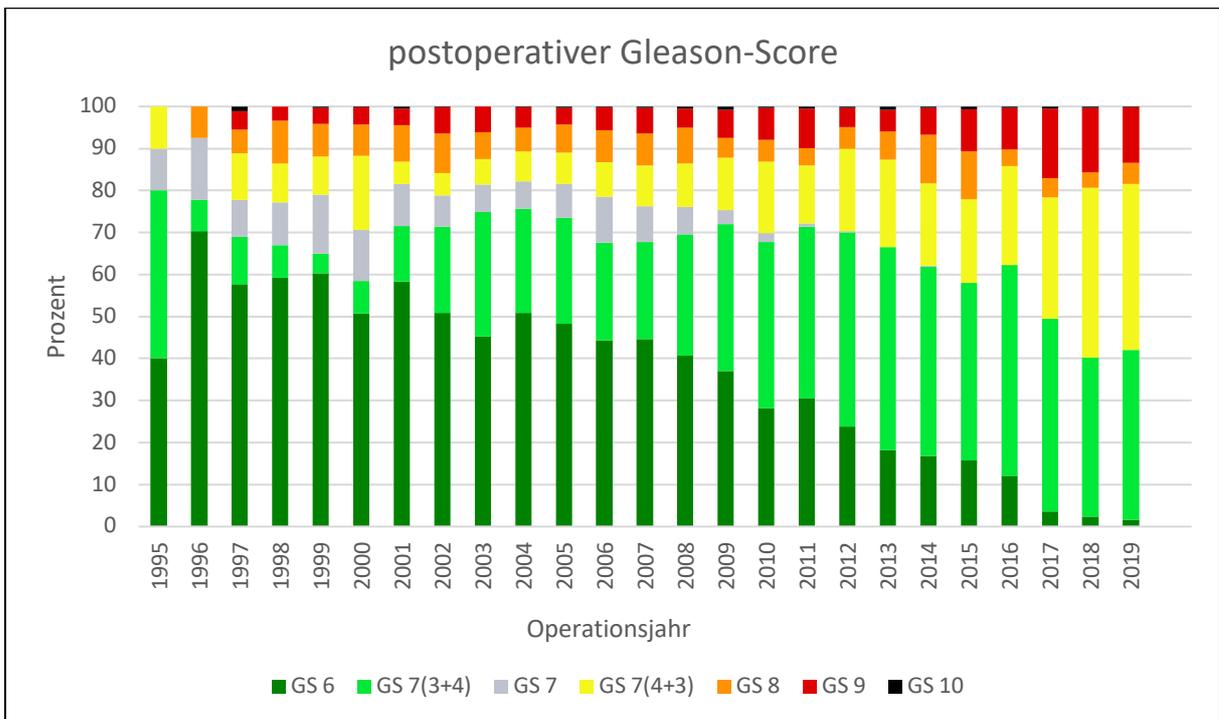


Abbildung 4: Verteilung der postoperativen Gleason-Scores im Verlauf von 1995 bis 2019.

Weitere analysierte Parameter, die auf ein organüberschreitendes Tumorstadium hindeuten, waren das Vorhandensein von Metastasen sowie von Tumorzellen am chirurgischen Resektionsrand.

Insgesamt lagen in 90,5% der Fälle keine Lymphknotenmetastasen (pN0, pNX) vor. Bei 9,5% der Patienten zeigte sich ein positiver Lymphknotenstatus (pN1) in der histopathologischen Untersuchung. Der größte Anteil an Lymphknotenmetastasen bei den radikal prostatektomierten Männern kam mit 18,8% im Operationszeitraum von 2015 bis 2019 vor. (Tabelle 5)

Insgesamt wiesen 99,4% der Patienten keine Fernmetastasen (cM0) auf. Das Vorhandensein von Fernmetastasen (cM1) war bei 0,6% der Patienten verzeichnet. Der größte Anteil an Fernmetastasen zeigte sich mit 3,1% im Operationszeitraum von 2015 bis 2019. (Tabelle 5)

Insgesamt hatten 82,3% keinen tumorpositiven chirurgischen Resektionsrand (R0, RX), also keine Tumorzellen an der Schnittkante des Prostatektomiepräparats. Ein tumorpositiver chirurgischer Resektionsrand (R1) wurde in 17,7% der Fälle nachgewiesen. Der größte Anteil an Patienten mit R1 nach der RP kam mit 19,8% im Operationszeitraum von 2015 bis 2019 vor. (Tabelle 5)

Tabelle 5: Postoperative Tumorcharakteristika in den Gruppen A bis E.

Zeitraum Parameter	Gesamt	A 1995-1999	B 2000-2004	C 2005-2009	D 2010-2014	E 2015-2019
pathologisches Tumorstadium						
pT2, % (n)	1,9 (206)	1,3 (9)	2,9 (100)	2,6 (84)	0,6 (9)	0,2 (4)
pT2a, pT0, % (n)	12,0 (1.325)	14,8 (105)	14,2 (496)	14,0 (455)	9,5 (156)	5,9 (113)
pT2b, % (n)	12,1 (1.340)	34,2 (243)	26,0 (913)	3,3 (108)	2,2 (37)	2,0 (39)
pT2c, % (n)	41,3 (4.564)	14,7 (104)	25,0 (876)	52,6 (1.712)	53,3 (880)	51,6 (992)
pT3, % (n)	0,6 (66)	1,0 (7)	0,6 (22)	0,9 (28)	0,3 (5)	0,2 (4)
pT3a, % (n)	17,1 (1.886)	18,6 (132)	18,1 (636)	14,9 (485)	17,2 (284)	18,2 (349)
pT3b, % (n)	13,3 (1.467)	12,4 (88)	10,6 (373)	10,1 (329)	16,0 (264)	21,5 (413)
pT4, % (n)	1,7 (188)	3,1 (22)	2,6 (90)	1,7 (54)	0,9 (15)	0,4 (7)
Lymphknotenstatus						
pN0/pNX, % (n)	90,5 (10.014)	90,9 (646)	93,6 (3.291)	94,0 (3.070)	87,7 (1.447)	81,3 (1.560)
pN1, % (n)	9,5 (1.051)	9,1 (65)	6,5 (227)	6,0 (196)	12,3 (203)	18,8 (360)
Fernmetastasen						
cM0, % (n)	99,4 (10.995)	100,0 (712)	99,9 (3.518)	99,9 (3.262)	99,8 (1.648)	96,9 (1.855)
cM1, % (n)	0,6 (70)	0,0 (0)	0,1 (2)	0,2 (5)	0,2 (3)	3,1 (60)
Resektionsrand						
R0, % (n)	80,5 (8.189)	84,7 (472)	82,3 (2.539)	80,5 (2.442)	80,8 (1.285)	75,8 (1.451)
RX, % (n)	1,8 (184)	0,9 (5)	0,3 (8)	1,1 (32)	3,4 (54)	4,4 (85)
R1, % (n)	17,7 (1.805)	14,4 (80)	17,4 (537)	18,4 (558)	15,8 (252)	19,8 (378)
postoperativer Gleason-Score						
≤6, % (n)	37,6 (4.015)	59,7 (390)	51,5 (1.688)	44,1 (1.415)	24,2 (397)	6,6 (125)
7(3+4), % (n)	28,8 (3.074)	7,2 (47)	20,0 (656)	26,1 (836)	43,6 (715)	43,3 (820)
7, % (n)	5,8 (618)	12,1 (79)	8,2 (269)	8,0 (257)	0,8 (13)	0,0 (0)
7(4+3), % (n)	13,9 (1.480)	9,0 (59)	7,5 (246)	9,2 (294)	17,9 (293)	31,1 (588)
8, % (n)	6,9 (737)	8,1 (53)	7,6 (248)	7,1 (228)	6,3 (104)	5,5 (104)
9, % (n)	6,7 (720)	3,5 (23)	5,1 (167)	5,2 (168)	6,8 (112)	13,2 (250)
10, % (n)	0,3 (34)	0,3 (2)	0,2 (7)	0,3 (11)	0,4 (7)	0,4 (7)

Da für die Analyse der folgenden Parameter definitionsgemäß ein Abstand von mindestens fünf Jahren zur radikalen Prostatektomie gegeben sein musste, wurden diejenigen Patienten, die im Zeitraum von 2015 bis 2019 operiert wurden, nicht berücksichtigt.

Insgesamt hatte ein Viertel des Gesamtkollektivs innerhalb von fünf Jahren nach der radikalen Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv, drei Viertel wiesen bis zu diesem Zeitpunkt kein BCR auf. Bei Betrachtung der einzelnen Operationszeiträume bewegte sich der Anteil keiner BCR innerhalb von fünf Jahren nach RP zwischen 71,6% und 78,1% und der Anteil biochemischer Rezidive innerhalb von fünf Jahren nach RP folglich zwischen 22,0% und 28,4%. (Tabelle 6)

Tabelle 6: Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von fünf Jahren nach radikaler Prostatektomie in den Gruppen A bis D.

Zeitraum <i>biochem. Rezidiv</i>	Gesamt	A 1995-1999	B 2000-2004	C 2005-2009	D 2010-2014	E 2015-2019
nein, % (n)	75,0 (5.513)	74,4 (483)	73,6 (2.196)	78,1 (2.084)	71,6 (750)	noch keine 5 Jahre seit RP
ja, % (n)	25,0 (1.838)	25,6 (166)	26,4 (788)	22,0 (586)	28,4 (298)	

Das postoperative Vorliegen eines günstigen lokalisierten Prostatakarzinoms wurde definiert als $\leq pT2c$, Gleason-Score ≤ 6 , $pN0$, $cM0$, kein BCR innerhalb von fünf Jahren nach RP und keine neoadjuvante Therapie. Dieser Definition zufolge wiesen im gesamten Patientenkollektiv 28,7% ein günstiges lokalisiertes PCa auf (Tabelle 7). Über die einzelnen Operationsjahre hinweg sank der Anteil stetig etwa ab dem Jahr 2005 von 34% auf 4,8% im Jahr 2014. (Abbildung 5)

Tabelle 7: Postoperatives Vorliegen eines günstigen lokalisierten Prostatakarzinoms in den Gruppen A bis D.

Zeitraum <i>Parameter</i>	Gesamt	A 1995-1999	B 2000-2004	C 2005-2009	D 2010-2014	E 2015-2019
günstiges lokalisiertes PCa*						noch keine 5 Jahre seit RP
ja, % (n)	28,7 (2.252)	35,0 (214)	31,7 (965)	30,8 (888)	14,1 (185)	
nein, % (n)	71,3 (5.604)	65,0 (398)	68,3 (2.083)	69,2 (1.995)	85,9 (1.128)	

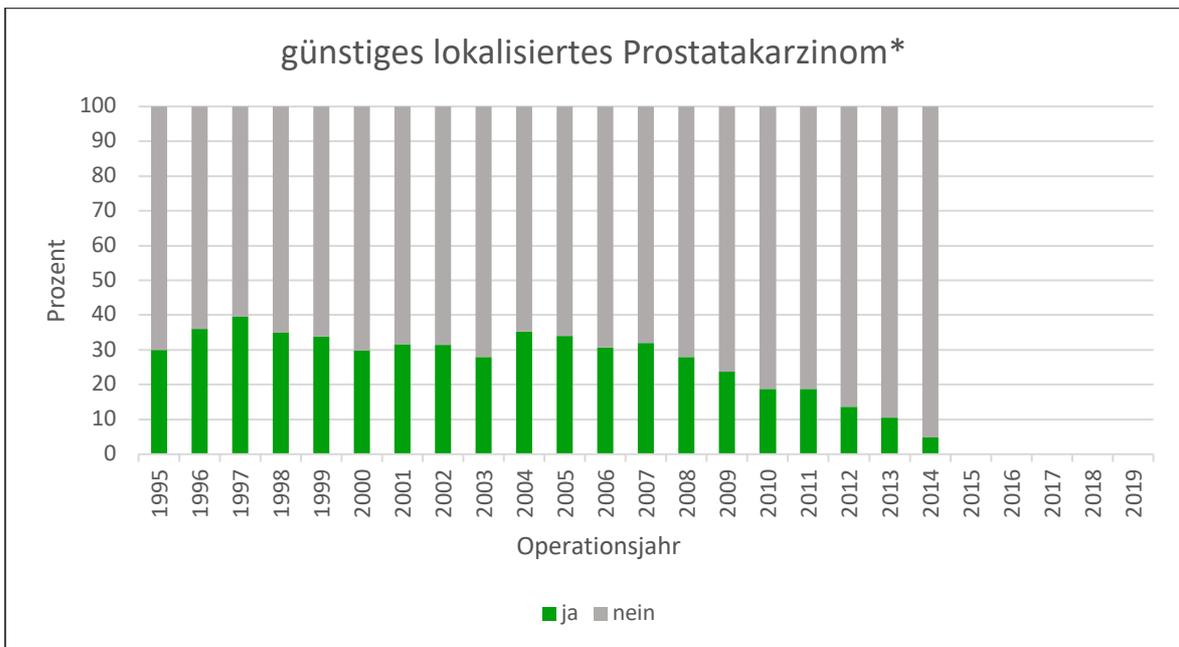


Abbildung 5: Verteilung der postoperativ günstigen lokalisierten Prostatakarzinome in den Gruppen A bis D.

*Definition

günstiges lokalisiertes PCa: $\leq pT2c$, Gleason-Score ≤ 6 , pN0, cM0, kein BCR innerhalb von fünf Jahren nach RP, keine neoadjuvante Therapie

3.5 Risikofaktoren für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von fünf Jahren nach radikaler Prostatektomie

In der multiplen logistischen Regression stellten sich außer dem Alter bei RP, einer adjuvanten Therapie, einer neoadjuvanten Therapie und der Operationszeiträume alle untersuchten Parameter als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von fünf Jahren nach RP heraus. Das Vorliegen einer adjuvanten Therapie war mit einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung eines BCR assoziiert (OR: 0,61 | $p = <0,0001$).

Sowohl ein höherer PSA-Wert bei Diagnosestellung (OR: 1,49 | $p = <0,0001$) als auch ein positiver chirurgischer Resektionsrand (OR: 1,71 | $p = <0,0001$) gingen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von fünf Jahren nach RP einher. Auch ein im Prostatektomie-Präparat diagnostiziertes fortgeschrittenes Tumorstadium (pT3/4) war, verglichen mit einem lokalisierten Stadium (\leq pT2), mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert (OR: 1,87 | $p = <0,0001$).

Es zeigte sich außerdem eine Assoziation zwischen der Risikogruppe und dem Risiko für ein biochemisches Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach RP. Je höher das präoperativ eingeschätzte Risiko (niedrig, intermediär, hoch) war, desto höher war das Risiko für ein biochemisches Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach RP (Ref. *niedriges Risiko*; intermediäres Risiko OR: 1,48 | $p = <0,0001$; hohes Risiko OR: 1,84 | $p = <0,0001$).

Diese Beobachtung traf auch auf den im Prostatektomie-Präparat festgestellten Gleason-Score zu. Je höher der postoperative Gleason-Score war, desto höher war das Risiko für ein biochemisches Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach RP (Ref. 6; 7(3+4) OR: 1,52 | $p = <0,0001$; 7(4+3) OR: 2,45 | $p = <0,0001$; 8 OR: 2,86 | $p = <0,0001$; 9,10 OR: 4,70 | $p = <0,0001$). (Tabelle 8)

Tabelle 8: Risikofaktoren für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von fünf Jahren nach radikaler Prostatektomie.

<i>Parameter</i>	<i>Logistische Regression</i>	OR	95% - KI	p-Wert
Zeitraum, Ref. A (1995 – 1999)				
B (2000 – 2004)		1,30	0,99 – 1,72	0,0612
C (2005 – 2009)		1,02	0,77 – 1,35	0,9175
D (2010 – 2014)		1,12	0,82 – 1,54	0,4605
Alter bei OP		1,00	0,99 – 1,01	0,5038
neoadjuvante Therapie, Ref. keine		0,95	0,73 – 1,23	0,6848
adjuvante Therapie, Ref. keine		0,61	0,49 – 0,76	<0,0001
PSA, logarithmiert		1,49	1,33 – 1,66	<0,0001
Risikogruppe, Ref. niedriges Risiko				
intermediäres Risiko		1,48	1,23 – 1,77	<0,0001
hohes Risiko		1,84	1,43 – 2,38	<0,0001
postoperatives Tumorstadium, Ref. $\leq pT2$				
pT3/4		1,87	1,58 – 2,22	<0,0001
Resektionsrand, Ref. R0, RX				
R1		1,71	1,42 – 2,06	<0,0001
postoperativer Gleason-Score, Ref. 6				
7(3+4)		1,52	1,27 – 1,83	<0,0001
7		2,19	1,71 – 2,80	<0,0001
7(4+3)		2,45	1,95 – 3,08	<0,0001
8		2,86	2,20 – 3,71	<0,0001
9, 10		4,70	3,47 – 6,35	<0,0001

KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio

4 Diskussion

Bei der radikalen Prostatektomie (RP) als Therapieoption des Prostatakarzinoms (PCa) kam es in den letzten Jahrzehnten neben Entwicklungen der Operationsverfahren zu Veränderungen hinsichtlich der Indikationsstellung. Die Einführung des PSA-Tests in den 1990er Jahren resultierte in einer hohen Rate an vermuteten Übertherapien, d.h. Therapien klinisch insignifikanter Karzinome, die voraussichtlich zeitlebens keinen negativen Einfluss auf die Lebenserwartung der betroffenen Männer gehabt hätten. Um die therapieassoziierten, teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Inkontinenz und erektile Dysfunktion hinauszuzögern bzw. bestenfalls zu vermeiden, wurde die Therapiestrategie der Active Surveillance (AS) für das Niedrigrisiko-Prostatakarzinom (LR, *engl. low risk*) etabliert. Folglich rückte die RP als Primärtherapie des LR-PCa in vielen Ländern in den Hintergrund der klinischen Praxis. Beim Hochrisiko-Prostatakarzinom (HR, *engl. high risk*) wurde die Indikation zur RP aufgrund des diagnostischen und operationstechnischen Fortschritts sowie neuer Erkenntnisse über den Nutzen der operativen Therapie erweitert.

Ziel der vorliegenden Studie war es, durch die Analyse präoperativer Tumorcharakteristika in einem nationalen Kollektiv radikal prostatektomierter Männer Änderungen bezüglich der Indikationsstellung zur RP darzustellen und anhand der postoperativen Tumorcharakteristika die Entwicklung der Häufigkeit von Übertherapien im Verlauf der vergangenen 25 Jahre einzuschätzen. Korrelierend sollte eine Beurteilung der Anwendung und Sicherheit der Active Surveillance erfolgen. Dazu wurde das Patientenkollektiv in die folgenden fünf jeweils fünf Jahre umfassende Operationszeiträume eingeteilt: 1995 bis 1999, 2000 bis 2004, 2005 bis 2009, 2010 bis 2014 und 2015 bis 2019.

Die breitere Indikationsstellung zur RP beim HR-PCa und die strengere Indikationsstellung beim LR-PCa, welche mit einer vermehrten Anwendung der Active Surveillance in Verbindung zu setzen ist, wurde anhand der Entwicklung der Anteile der jeweiligen präoperativen Tumorcharakteristika abgebildet. Im zeitlichen Verlauf wurde ein steigender Anteil der lokal fortgeschrittenen Tumore (cT3/cT4) sowie der entdifferenzierten Gleason-Score (GS) 9- und GS 10-Tumore dargelegt. Eine Kombination der beiden Parameter cT3/cT4 und GS 9/10 zeigte sich im zunehmenden Anteil von HR-Patienten. Folglich war über die Operationszeiträume

hinweg ein sinkender Anteil an operierten organbegrenzten Tumoren (\leq cT2c) und GS 6-Tumoren zu verzeichnen. Die beiden Parameter \leq cT2c und GS 6 vereint spiegeln sich im abnehmenden Anteil von LR-Patienten wider.

Die Entwicklung der Anteile der jeweiligen postoperativen Tumorcharakteristika führte zu dem Schluss, dass es in den vergangenen 25 Jahren zu einer Reduktion von vermuteten Übertherapien kam. Im Prostatektomie-Präparat wurden anteilmäßig immer weniger \leq pT2c-Tumore und GS 6-Tumore beschrieben. Die beiden Parameter \leq pT2c und GS 6 zeigten sich vereint in dem abnehmenden Anteil des operierten günstigen lokalisierten PCa. Dieses war zusätzlich zu den Kriterien \leq pT2c und \leq GS 6 durch die Freiheit von Lymphknoten- und Fernmetastasen (pN0, cM0), ein biochemisch-rezidivfreies Überleben (BCRFS) innerhalb von fünf Jahren nach RP und keine neoadjuvante Therapie gekennzeichnet. Entsprechend des sinkenden Anteils übertherapierter Tumore fand sich postoperativ ein steigender Anteil der pT3- und pT4-Tumore, der GS 9- und GS 10-Tumore sowie der nicht günstigen lokalisierten PCa.

Die für die Analyse verwendeten Daten der 11.071 radikal prostatektomierten Männer entstammten der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“, bei der es sich um ein nationales Register handelt. Somit ist das Patientenkollektiv als repräsentativ für die Bundesrepublik Deutschland anzusehen.

Sowohl das mediane als auch das durchschnittliche Alter der Patienten betrug etwa 65 Jahre und lag somit sechs Jahre niedriger als das vom RKI berichtete mittlere Erkrankungsalter für Prostatakrebs (Robert-Koch-Institut, 2021). Zurückzuführen ist dies auf die in der vorliegenden Analyse bestehende Beschränkung des Kollektivs auf diejenigen PCa-Patienten, die mittels RP behandelt wurden. Bei Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren wird eine operative Therapie nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Multimorbide Patienten und in sehr hohem Alter diagnostizierte PCa sind aufgrund dessen in RP-Kollektiven nicht vertreten, was zu einer Herabsetzung des Altersdurchschnitts radikal Prostatektomierter im Vergleich zu allen PCa-Patienten führt. Bei der Betrachtung anderer deutscher Studien, die ausschließlich radikal prostatektomierte Männer untersuchten, zeigten sich hinsichtlich des Alters mit denen der vorliegenden Studie vergleichbare Ergebnisse (Isbarn, Huland, & Graefen, 2013; van den Bergh et al., 2019).

Eine positive Familienanamnese (definiert als mindestens ein Verwandter ersten Grades mit PCa) wies in vorliegender Studie fast ein Viertel (24,6%) der Patienten auf. Diese Angabe ist etwas höher als Ergebnisse in der Literatur, die bei etwa 20% der PCa-Patienten eine positive Familienanamnese (bei identischer Definition) beschrieben (Hemminki et al., 2008). Der Unterschied kommt dadurch zustande, dass nach der Erstellung der Datenbank in den ersten Jahren aufgrund des ursprünglichen Forschungsvorhabens vorrangig familiär betroffene PCa-Patienten aufgenommen wurden (Paiss et al., 2002). Dies resultierte in einem höheren Anteil an familiär betroffenen Patienten in den ersten beiden Operationszeiträumen (29,5% bzw. 28,2%) der vorliegenden Studie.

Die Änderungen der Indikationsstellungen zur RP sind wesentlich für die Entwicklung der erhobenen Tumorcharakteristika im zeitlichen Verlauf verantwortlich. Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen allerdings folgende Aspekte zusätzlich berücksichtigt werden: (1) die Etablierung des PSA-Tests mit daraus resultierender anteilmäßiger Verschiebung der detektierten Tumorstadien; (2) überarbeitete Definitionen in der TNM-Klassifikation hinsichtlich des Stadiums T2; (3) Änderungen der Anzahl der bei der Stanzbiopsie entnommenen Stanzzyylinder; (4) Beschlüsse der International Society of Urological Pathology (ISUP), die die Gleason-Grade 3 und 4 neu definierten.

Der mediane PSA-Wert bei Diagnosestellung verringerte sich zunächst von 10,7 ng/ml (1995) auf 6,8 ng/ml (2005) und stieg im Anschluss wieder langsam bis auf 7,8 ng/ml (2019) an. Dieser Kurvenverlauf zeigte sich auch mit Blick auf die 75. Perzentile, die von 15,8 ng/ml (1995) auf 10,1 ng/ml (2005) sank und im weiteren Verlauf wieder bis auf 12,5 ng/ml (2019) anstieg. Diese Beobachtung stellte sich gegenläufig zur Entwicklung der altersstandardisierten Inzidenzrate für PCa in Deutschland dar, welche bis ca. 2007 zunahm und danach wieder abflachte (Robert-Koch-Institut, 2021). Die Erklärung für diesen Zusammenhang liefert die Verwendung des PSA-Tests zur PCa-Früherkennung. Mit der flächendeckenden Einführung des PSA-Tests ab den 1990er Jahren kam es zunächst zu einer insgesamt vermehrten Detektion von Prostatakarzinomen, die sich in erhöhten Inzidenzen widerspiegelte. Es wuchs der Anteil der in frühen, lokalisierten Stadien entdeckten PCa, während spät detektierte, lokal fortgeschrittene oder bereits metastasierte PCa seltener wurden (Hoedemaeker et al., 2000). Da lokalisierte

Karzinome durch das geringere Tumolvolumen mit niedrigeren PSA-Werten assoziiert sind als PCa mit organüberschreitendem Wachstum, kam der Abfall der 75. Perzentile sowie des Medians des PSA-Werts bei Diagnosestellung zustande. Um die Jahrtausendwende kam die Debatte um Überdetektionen und Übertherapien durch die PCa-Früherkennung mittels PSA-Test auf. Die im Jahr 2003 veröffentlichten ersten Ergebnisse aus einer europäischen PCa-Screening-Studie (ERSPC) bestätigten diese Vermutungen. Sie zeigten geschätzte Raten an Überdetektionen von 50% bei jährlich gescreenten Männern im Alter von 55 bis 67 Jahren und von 27% bei lediglich einmalig gescreenten Männern im Alter von 55 Jahren auf (Draisma et al., 2003). Die Publikation führte dazu, dass die Nutzung der PSA-Wert-Bestimmung zur PCa-Früherkennung an Bedeutung verlor. Folglich wurden im Allgemeinen wieder weniger Tumore detektiert und mehr Tumore zu späteren Zeitpunkten gefunden, was sich in den abfallenden Inzidenzraten und in den neuerlich leicht steigenden PSA-Werten bei Diagnosestellung um das Jahr 2005 widerspiegelte.

Des Weiteren erklärt die Einführung des PSA-Tests zur PCa-Früherkennung den Anstieg der nicht tastbaren Tumore (\leq cT1c). Es nahmen immer mehr Männer Prostatakrebs-Früherkennung in Anspruch. So wurden neben Männern mit bereits fortgeschrittenen Tumoren (in vielen Fällen tastbar) auch Männer mit lokalisierten Tumoren (in vielen Fällen nicht tastbar) durch einen erhöhten PSA-Wert auffällig. Im Laufe einiger Jahre waren es durch die regelmäßigen PSA-Kontrollen vor allem lokalisierte Tumore (\leq cT2c), die neu entdeckt wurden. Ab den anfänglichen 2000er Jahren stieg der Anteil der nicht tastbaren (\leq cT1c) Tumore auf ca. 50% (von 17,7% im Zeitraum von 1995 bis 1999).

In den ersten beiden Operationszeiträumen (1995 bis 1999, 2000 bis 2004) zeigte sich ein sehr hoher Anteil der nicht präziser klassifizierten cT2-Stadien (33,9% und 22,7%). Zurückzuführen ist dies auf Veränderungen in der TNM-Klassifikation: Im Zeitraum von 1997 bis 2002 wurden die Stadien T2a (<50%iger Befall eines Tumorlappens), T2b (\geq 50%iger Befall eines Tumorlappens) und T2c (bilateraler Tumorbefall) zusammengefasst zu T2a (unilateraler Tumorbefall) und T2b (bilateraler Tumorbefall) (Eichelberger & Cheng, 2004). Für die Auswertung dieser Arbeit konnten die T2b-Stadien in den betroffenen Jahren in T2c-Stadien umgewandelt werden und behielten somit durchgehend die Definition des bilateralen Tumorbefalls. Ein Problem bestand bei den T2a-Stadien von 1997 bis

2002. Oftmals konnte im betroffenen Zeitraum die Zuordnung zu T2a oder T2b nicht erfolgen, da die Verteilung der positiven Stanzzyylinder nicht beschrieben war. Diese Fälle wurden als T2 (nicht weiter präzisiert) klassifiziert. Hinzu kam, dass damals nicht routinemäßig systematische Stanzbiopsien durchgeführt wurden, sondern häufig nur suspektere Areale biopsiert wurden. Folglich wurde häufig nur einer der beiden Prostatalappen untersucht. Auch diese Tumore mussten als T2 eingestuft werden. Die routinemäßig entnommene Anzahl von zwölf Stanzzyindern (sechs pro Seite) im Rahmen der systematischen Biopsie, wie es aktuell der Fall ist, entwickelte sich erst im Laufe der Zeit. Dies zeigte sich am zunehmenden Anteil der cT2c-Stadien und an dem sich verändernden Verhältnis von cT2a- zu cT2b-Tumoren. Je mehr Stanzzyylinder entnommen wurden, desto größer war die Wahrscheinlichkeit, Tumorgewebe zu treffen und somit ein ungünstigeres T-Stadium in der pathologischen Beurteilung zu erhalten. Von 1995 bis 2009 wiesen cT2a-Tumoren im Vergleich zu cT2b-Tumoren einen größeren, jedoch im zeitlichen Verlauf kleiner werdenden Anteil auf. In den letzten beiden Operationszeiträumen, von 2010 bis 2019, waren die cT2b-Tumoren anteilmäßig häufiger vertreten als die cT2a-Tumoren.

In den letzten beiden Operationszeiträumen war ein kleiner werdender Anteil von GS 7 ohne Angabe der GG sowohl bei der prä- als auch bei der postoperativen histopathologischen Beurteilung zu verzeichnen. Parallel war ein Anstieg der spezifizierten GS 7(3+4)- und GS 7(4+3)-Tumoren sichtbar. Dies beruhte darauf, dass in den Befunden der durchgeführten pathologischen Untersuchung früher oftmals lediglich ein GS 7 ohne Angabe der GG beschrieben war, da eine Unterscheidung zwischen den GG 3 und 4 prognostisch als nicht relevant angesehen wurde. Die ISUP beschloss 2010, dass kribriforme Zellen, die mit einer sehr aggressiven Form der Erkrankung einhergehen können und in der originalen Einteilung bereits in GG 3 vertreten waren, erst in GG 4 vorkommen (Epstein, 2010). Dies führte fortan zu einem klinisch signifikanten Unterschied zwischen GS 7(3+4) und GS 7(4+3). Die ISUP hob 2014 durch die Aufstellung der ISUP-Grade ISUP 2= GS 7(3+4) und ISUP 3= GS 7(4+3) diese Bedeutung hervor (Epstein et al., 2016). Dadurch wurden im letzten Jahrzehnt in den pathologischen Befunden in den meisten Fällen Angaben des GS 7 inklusive der GG gemacht.

Die in dieser Studie verwendeten Definitionen der Risikogruppen orientierten sich an großen Studien mit ähnlicher Fragestellung und gleichartigem Studiendesign, um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander zu erzielen. Insbesondere die Studien von van den Bergh et al. und Huland et Graefen waren dabei von Relevanz (Huland & Graefen, 2015; van den Bergh et al., 2007).

Die Definitionen der Risikogruppen in vorliegender Studie und in oben genannten Studien entsprachen damit nicht vollständig den in der aktuellen Leitlinie der European Association of Urology (EAU) festgesetzten Einteilungen. Diese legen zwar auch ein Niedrigrisiko-PCa bei einem PSA-Wert <10 ng/ml, GS ≤ 6 und \leq cT2a fest. Eine Differenz besteht jedoch bezüglich des T-Stadiums zur Definition des Hochrisiko-PCa. Ein HR-PCa wird in den EAU-Leitlinien bei \geq cT2c angenommen. (N. Mottet et al., 2022) In vorliegender Studie und in den Vergleichsstudien ist erst ab einem organüberschreitenden Tumorwachstum (\geq cT3) von einem HR-Karzinom die Rede. Ein Vorteil dieser Definition des HR-PCa besteht darin, dass ein organüberschreitendes Tumorwachstum stärker mit einem Risiko für das postoperative Auftreten von Rezidiven assoziiert ist als jegliche lokalisierte PCa-Stadien (Walz et al., 2009).

Trotz der zuvor beschriebenen Einflüsse von PSA-Test, TNM-Klassifikation, Durchführung der Stanzbiopsie und Beschlüssen der ISUP waren es vor allem die Änderungen in der Indikationsstellung für die jeweiligen Risikogruppen zur RP, die die Entwicklung der Anteile der einzelnen präoperativen Tumorcharakteristika über die letzten 25 Jahre begründeten.

Da die präoperativ bestimmten Tumorcharakteristika (cT, GS in der Biopsie) als Grundlage für die Einteilung in Risikogruppen dienten, spiegelten sie **indirekt** die Indikationsstellung zur RP wider. Die breitere Indikationsstellung zur RP beim HR-PCa und die strengere Indikationsstellung beim LR-PCa im Verlauf der vergangenen 25 Jahre wurde dargestellt. Der Anteil prostatektomierter Männer mit cT3- und cT4-Tumoren stieg von 1,3% (1995 bis 1999) auf 12,7% (2015 bis 2019) an. Dementsprechend sank der Anteil der operierten Männer mit \leq cT2c-Tumoren von 98,8% (1995 bis 1999) auf 87,3% (2015 bis 2019). Der Anteil der operierten Tumore mit GS 9 und GS 10 in der Biopsie stieg in dieser Zeitspanne von 2,5% auf 14,6%, während der Anteil der GS ≤ 6 -Tumoren von 66,3% auf 19,2% sank. Indikatoren für die breitere Indikationsstellung zur RP beim HR-PCa mit organüberschreitendem Wachstum waren zusätzlich die steigenden Anteile von

Operationen bei Patienten mit Fernmetastasen (cM1), von 0,0% (1995 bis 1999) auf 3,1% (2015 bis 2019), sowie bei Patienten mit Lymphknoten-Metastasen (pN1), von 9,1% (1995 bis 1999) auf 18,8% (2015 bis 2019). Weiterhin sind in diesem Zusammenhang Patienten mit tumorpositivem chirurgischen Operationsrand (R1) zu erwähnen, deren Anteil von 14,4% (1995 bis 1999) auf 19,8% (2015 bis 2019) stieg.

In Kombination finden sich oben beschriebene Parameter in den Risikogruppen wieder, die anhand des T-Stadiums, der Metastasen, des Gleason-Scores und des PSA-Werts bei Diagnosestellung definiert wurden. Diese belegten **direkt** die Veränderungen hinsichtlich der Indikationsstellung zur RP und wurden im jährlichen Verlauf dargestellt. Ab 2005 war ein steigender Anteil der HR-Patienten von 13,1% auf 40,4% im Jahr 2019 zu verzeichnen, während der Anteil der LR-Patienten von 39,6% auf 9,4% im Jahr 2019 sank. Van den Bergh et al. stellten in ihrer europäischen Studie an einem RP-Kollektiv, in der die Einteilung der Risikogruppen prinzipiell mit denen vorliegender Studie übereinstimmte, ähnliche Ergebnisse fest. Der Anteil operierter HR-Patienten stieg über den gesamten beobachteten Zeitraum von 10% im Jahr 2000 auf 30% im Jahr 2015 an, der Anteil prostatektomierter LR-Patienten sank von 31% im Jahr 2000 auf 5% im Jahr 2015. Den Beginn des abfallenden Trends stellten die Autoren, entsprechend den Ergebnissen vorliegender Studie, ab ca. 2005 (ca. 40% LR-PCa) fest. (van den Bergh et al., 2019) Der untersuchte Zeitraum von Hulan und Graefen, die die gleiche Risikoeinteilung in ihrer deutschen Studie verwendeten, begann etwa zu diesem Zeitpunkt. Die Autoren beschrieben ebenso einen abfallenden Anteil an LR-Patienten, von 60% im Jahr 2004 auf 27% in den Jahren 2011 bis 2013 (Hulan & Graefen, 2015). Der Zeitpunkt des Beginns dieser Trendentwicklung ab ca. 2005 beruhte auf der Veröffentlichung erster Langzeitergebnisse aus der internationalen PRIAS-Studie zur Sicherheit der AS im Jahr 2006. Diese beinhalteten unter anderem, dass 98% der PCa-Patienten unter AS fünf Jahre und 94% zehn Jahre nach der Diagnose weder Rezidive/Metastasen aufwiesen noch an ihrem PCa verstarben (PCa-spezifische Mortalität <1%). (Bokhorst et al., 2016) Außerdem sorgten Änderungen der pathologischen Definitionen der Gleason-Grade im Jahr 2005 (nochmals modifiziert im Jahr 2010 und verankert in den ISUP-Beschlüssen 2014) dafür, dass LR-Karzinome bzw. GS 6-Tumore einer günstigeren Pathologie entsprachen als zuvor und somit weniger aggressive Tumore darstellten (Epstein et al., 2005). Chung et al. stellten in ihren Aufzeichnungen dar, dass bei

prostatektomierten Männern, die präoperativ als geeignet für eine AS galten, der Anteil postoperativ diagnostizierter klinisch insignifikanter Karzinome nach den ISUP Beschlüssen von 2014 zunahm (Chung et al., 2021). Diese Punkte hatten zur Folge, dass die AS zunehmende Akzeptanz unter den Urologinnen und Urologen fand und folglich LR-Patienten in wachsendem Ausmaß eine AS als Primärtherapie erhielten. Loeb et al. fanden in ihrer schwedischen Studie zwischen 2009 und 2014 einen Anstieg an AS von 40% auf 74% für LR-Patienten (Loeb et al., 2017). Cooperberg et al. beschrieben für diese Risikogruppe einen Anstieg von 14,5% von 1990 bis 2009 auf 40,4% von 2010 bis 2013 (Cooperberg & Carroll, 2015). Dadurch rückte die Anwendung der RP für die LR-Gruppe in den Hintergrund der klinischen Praxis. Einen Beleg dafür lieferten van den Bergh et al., die in ihrer Studie herausstellten, dass im Jahr 2000 70% der radikal prostatektomierten Patienten mit postoperativ lokalisiertem Tumor präoperativ als geeignet für eine AS galten, im Jahr 2015 zeigte sich dies nur noch in 38% der Fälle (van den Bergh et al., 2019). Huland et Graefen beschrieben, dass der Anteil an RP für potenzielle AS-Kandidaten (allerdings unabhängig von postoperativen Tumorcharakteristika bewertet) von 38,2% im Jahr 2004 auf 14,7% im Jahr 2013 abfiel (Huland & Graefen, 2015).

Die Veränderungen in der Indikationsstellung zur RP bei HR-Karzinomen, die zu einer Zunahme operierter HR-PCa führte, beruhten auf Studienergebnissen, die den Nutzen der RP inklusive Lymphadenektomie durch die Reduktion des Tumolvolumens bei HR-PCa anhand von hohen karzinomspezifischen Überlebensraten sowie hohen Gesamtüberlebensraten nach OP belegten (Carver et al., 2006; Isbarn et al., 2013). Isbarn et al. beispielsweise beschrieben in ihren Ergebnissen für prostatektomierte HR-Patienten 10-Jahres karzinomspezifische Überlebensraten zwischen 77% und 98%, je nach Tumorstadium (Isbarn et al., 2013). Stephenson et al. zeigten in ihrer Studie für HR-PCa ein 10-Jahres- bzw. 15-Jahres karzinomspezifisches Überleben von 92% bzw. 81% auf (Stephenson et al., 2009). Zuvor galten derartige Tumore als generell inkurabel, weshalb eine kurativ intendierte RP nicht in Erwägung gezogen wurde.

Die postoperativen Tumorcharakteristika pT und GS im RP-Präparat eigneten sich für die Einschätzung von Übertherapien, die ab ca. 2005 durch die zunehmende Anwendung der AS für LR-PCa reduziert wurden: Der Anteil postoperativ lokalisierter Tumorstadien (\leq pT2c) verringerte sich von 72% im Jahr 2005 auf 60,1%

im Jahr 2019. Entsprechende Ergebnisse lieferten Huland et al., die von 2004 bis 2013 eine Abnahme lokalisierter Tumore nach RP von 80% auf 62% beschrieben (Huland & Graefen, 2015). Der Anteil der postoperativ klassifizierten GS ≤ 6 -Tumore in der vorliegenden Studie sank von 59,7% im Zeitraum von 1995 bis 1999 auf 6,6% im Zeitraum von 2015 bis 2019. Huland et al. zeigten in ihren Ergebnissen eine vergleichbare Reduktion des Anteils von postoperativen GS-6-Tumoren von 56,2% im Jahr 2004 auf 10% im Jahr 2012 auf (Huland & Graefen, 2015). Um ein noch aussagekräftigeres Surrogat für Übertherapien zu schaffen, fand in vorliegender Arbeit die Analyse des Parameters günstiges lokalisiertes Prostatakarzinom statt, das neben den Kriterien $\leq pT2c$ und GS ≤ 6 zusätzlich eine Metastasenfreiheit (pN0, cM0), ein 5-Jahres biochemisch-rezidivfreies Überleben (BCRFS) und keine neoadjuvante Therapie erforderte. Über die Operationszeiträume hinweg nahm der Anteil der günstigen lokalisierten PCa von 35,0% im Zeitraum von 1995 bis 1999 auf 14,1% im Zeitraum von 2010 bis 2014 stetig ab. Über die einzelnen Jahre betrachtet sank der Anteil stetig etwa ab dem Jahr 2005 von 34% auf 4,8% im Jahr 2014. Van den Bergh et al. verwendeten in ihrer Arbeit den Anteil lokalisierter Tumore mit einem Gleason-Score ≤ 6 in der histopathologischen Untersuchung des RP-Präparats als Korrelat zur Übertherapie. Der Anteil lokalisierter GS-6-Tumore sank von 46% im Jahr 2000 auf 8% im Jahr 2015 (van den Bergh et al., 2019). Die Autoren stellten mit dieser weiter gefassten Definition ohne die beiden Kriterien 5-Jahres-BCRFS und Metastasenfreiheit ein noch höheres Ausmaß der abnehmenden Tendenz fest. Huland et al. verwendeten bei der Beschreibung von Übertherapien zusätzlich zu einem lokalisierten Stadium und einem GS ≤ 6 das Tumolvolumen, das in verschiedenen Auswertungen je $<0,2$ ml, $<0,5$ ml bzw. $<2,5$ ml betragen musste (Huland & Graefen, 2015). Beim Vergleich von Aussagen hinsichtlich Übertherapien ist es folglich unerlässlich, die eingesetzten Definitionen zu berücksichtigen. Alle Studien wiesen trotz unterschiedlichen Definitionen den eindeutigen Trend sinkender Übertherapien im zeitlichen Verlauf auf.

Die Veränderungen in der Indikationsstellung zur radikalen Prostatektomie, insbesondere die strengere Indikationsstellung für LR-Patienten bei Ausweitung der Active Surveillance, trugen maßgeblich zu dem deutlich abnehmenden Trend hinsichtlich Übertherapien bei. Weitere sinkende Tendenzen sind zukünftig zu erwarten. Einerseits liegt dies an aktuell veröffentlichten Langzeitergebnissen aus dem Prostate-testing-for-cancer-and-Treatment (ProtecT) Trial, die belegen, dass

es hinsichtlich des PCa-spezifischen Überlebens von Patienten mit lokalisiertem PCa keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieoptionen Active Surveillance, radikale Prostatektomie und Radiatio gibt (Hamdy et al., 2023). Im ProtecT Trial wurden von 1999 bis 2009 Männern mit durch PSA-Tests und Biopsie detektierten lokalisierten PCa randomisiert eine der drei Therapiearten zugeordnet und nun das mediane 15-Jahres Follow-up ausgewertet.

Andererseits führen andauernde Verbesserungen in der Diagnostik des PCa zu einer weiterhin zunehmenden Sicherheit und Akzeptanz der AS-Strategie. Die Rolle der MRT und der gezielten MRT-Fusionsbiopsie sind dabei von besonderer Relevanz. Empfehlungen zu deren Verwendung sind in der aktuellen Leitlinie der European Association of Urology von 2023 verankert (N. Mottet et al., 2023).

Die schon jahrzehntelang bestehende Abwägung der Verwendung des PSA-Tests zur PCa-Früherkennung könnte bei einem weiter abfallenden Trend der Übertherapien zukünftig eine Entkräftung dieses bislang argumentierten, entscheidenden Nachteils bedeuten. Folglich könnte die Frage nach der Aufnahme des PSA-Tests in das gesetzliche Früherkennungsprogramm wieder aufkommen. Hier würden weitere Aspekte wie risikoadaptierte Zeitintervalle der PSA-Test-Durchführung und die Etablierung eines Basis-PSA-Werts in einem bestimmten Lebensalter eine Rolle spielen. Außerdem ist zu erwarten, dass zukünftig in der S3-Leitlinie Prostatakarzinom Ausweitungen der Indikationsstellung zur Active Surveillance empfohlen werden.

Ein weiteres Ziel vorliegender Studie bestand darin, Risikofaktoren für ein biochemisches Rezidiv (BCR) innerhalb von fünf Jahren nach radikaler Prostatektomie zu identifizieren. Während auf der einen Seite angestrebt wird, unnötige RP zu vermeiden, geht es auf der anderen Seite darum, bei notwendigen RP eine tatsächlich kurative Therapie des PCa zu erreichen – also ein Rezidivaufreten zu vermeiden. Kenntnisse über die Risikofaktoren für das Auftreten eines BCR sind essentiell, um bei deren Vorliegen gegebenenfalls die Therapie des PCa zu optimieren, insbesondere in Form der Durchführung einer adjuvanten Therapie. Bestätigend zeigte sich in den Ergebnissen der multiplen logistischen Regression vorliegender Studie das Vorhandensein einer adjuvanten Therapie protektiv gegenüber dem Auftreten eines BCR. Als signifikante Risikofaktoren für ein BCR-Auftreten fünf Jahre nach RP erwiesen sich ein höherer PSA-Wert bei Diagnosestellung, die präoperative Zuordnung zu einer höheren Risikogruppe, das

Vorliegen eines pT3- oder pT4-Tumors, ein höherer Gleason-Score im Prostatektomie-Präparat und ein positiver chirurgischer Resektionsrand. Die Ergebnisse stimmten mit Angaben in der Literatur überein (Amling et al., 2000; Hatano et al., 2017; Walz et al., 2009).

Momentan wird zur Vermeidung von Rezidiven in der EAU-Leitlinie eine adjuvante Behandlung für HR-Karzinome auch ohne das Vorliegen von Metastasen empfohlen, falls zwei der Kriterien ISUP-Grad 4 oder 5, pT3 bzw. positiver Resektionsrand vorliegen. Für HR-Patienten mit Metastasen wird in den meisten Fällen eine adjuvante Therapie empfohlen. Des Weiteren soll bei persistierendem PSA-Wert eine adjuvante Behandlung erfolgen. (N. Mottet et al., 2022) In der deutschen S3-Leitlinie Prostatakarzinom stimmt die Empfehlung zur adjuvanten Therapie nach RP mit der EAU-Guideline weitgehend überein (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Somit spiegeln sich alle der in vorliegender Analyse identifizierten Risikofaktoren auch in internationalen und nationalen Empfehlungen zur adjuvanten Therapie nach RP wider. Ein höherer PSA-Wert bei Diagnosestellung ist dabei indirekt durch die Empfehlung für HR-PCa (die unter anderem über den PSA-Wert definiert werden) vertreten. Die untersuchten Parameter Alter bei Therapie und Vorliegen einer neoadjuvanten Therapie erwiesen sich in vorliegender Studie als nicht signifikant und finden sich entsprechend auch nicht in der EAU-Guideline oder in der S3-Leitlinie wieder.

Das Auftreten eines BCR innerhalb von fünf Jahren nach RP erwies sich in vorliegender Studie über die Operationsräume hinweg als relativ konstant und betraf stets ca. ein Viertel der radikal prostatektomierten Männer. Dieser Anteil war bedeutend höher als in der Studie von Llukani und Lepor, die bei im Zeitraum von 2000 bis 2009 operierten Männern nach fünf Jahren in 12,3% der Fälle und nach zehn Jahren in 18,4% der Fälle ein BCR beschrieben (Llukani & Lepor, 2017). Die Erklärung für diese Differenz stellte ein Unterschied der Tumorcharakteristika des analysierten Patientenkollektivs dar. In vorliegender Studie wiesen insgesamt 37,6% einen Gleason-Score ≤ 6 auf, in der Studie von Llukani und Lepor 64,6%. Dadurch wurde in vorliegender Studie ein höherer Anteil an Patienten mit größerem Risiko für das Auftreten eines BCR untersucht.

Dass trotz sinkender Tendenz des Anteils operierter Niedrigrisiko-Patienten und steigender Tendenz des Anteils operierter Hochrisiko-Patienten keine erwähnenswerten prozentualen Änderungen von Rezidivaufreten über die

Operationszeiträume hinweg zu verzeichnen waren, kann durch die Verbesserung der Behandlungsverfahren begründet werden.

Die Kenntnis über Risikofaktoren für das Auftreten eines BCR sind von großer Wichtigkeit bei der Wahl der optimalen Therapie, insbesondere der möglichen Durchführung einer adjuvanten Therapie nach RP. Erforschte Risikofaktoren wurden bereits in nationalen sowie internationalen Leitlinien-Empfehlungen eingebaut. Es sollten zukünftig weitere, noch unbekannte Risikofaktoren für das Auftreten eines BCR, bspw. aus dem Bereich der Tumorgenetik, identifiziert werden. Dies könnte zusätzliche Indikationen zur adjuvanten Therapie begründen und das Auftreten von BCR weiter senken.

Bei den getroffenen Aussagen hinsichtlich der Indikationsstellung und Verwendung der Active Surveillance handelte es sich um indirekte Rückschlüsse, da das analysierte Patientenkollektiv ausschließlich aus radikal prostatektomierten PCa-Patienten bestand. Für exaktere Angaben über die Veränderungen der Indikationsstellung von der RP zur AS in den vergangenen Jahren ist die Betrachtung eines repräsentativen Kollektivs mit allen Therapiearten notwendig. Weiterhin ist aufzuführen, dass die Entwicklung der Anteile der Tumorcharakteristika aufgrund der aufgeführten Einflussfaktoren nicht ausschließlich mit der Veränderung der Indikationsstellung zur RP zu begründen ist. Zuletzt muss noch berücksichtigt werden, dass eine tatsächlich stattgefundene Übertherapie niemals bestätigt, sondern lediglich vermutet werden kann. Auch beim postoperativen Vorliegen günstiger Tumorcharakteristika kann nicht ausgeschlossen werden, dass beim Absehen von einer operativen Therapie schlussendlich nicht doch eine unerwartet schnelle Tumorprogression stattgefunden hätte. In vorliegender Arbeit wurde der Parameter günstiges lokalisiertes Prostatakarzinom verwendet, um eine Übertherapie zu surrogieren. Durch die enge Definition inklusive der Einbeziehung eines postoperativen Verlaufs von fünf Jahren (5-Jahres-BCRFS) war eine tatsächlich stattgefunde Übertherapie allerdings sehr wahrscheinlich.

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit lag in der Größe des Kollektivs von 11.071 Patienten und der Daten aus dem nationalen Register „Familiäres Prostatakarzinom“. Dadurch konnte eine Repräsentativität der Ergebnisse für die gesamte Bundesrepublik Deutschland angenommen werden. Die Darstellung einer

Trendentwicklung ist nur durch die Analyse vollständiger Datensätze über einen längeren Zeitraum hinweg möglich. Die Datenerhebung erfolgte von Beginn an prospektiv, wodurch die Daten zeitnah nahezu vollständig eingegeben wurden. Der abgedeckte Zeitraum von 25 Jahren zeichnete diese Arbeit besonders aus, da eine so lange Zeitspanne bisher noch nicht dargestellt wurde. Durch die Analyse von sowohl präoperativen als auch postoperativen Daten konnten nicht nur Aussagen in Bezug auf die Veränderungen der Indikationsstellung zur radikalen Prostatektomie getroffen werden, sondern auch hinsichtlich der bestandenen Notwendigkeit der operativen Therapie im Nachhinein bzw. vermuteter Übertherapien. Anhand letzterer konnte wiederum eine Bewertung der veränderten Indikationsstellungen vorgenommen werden.

5 Zusammenfassung

Beim Prostatakarzinom (PCa) handelt es sich um die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland. Die Einführung der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blutserum zur PCa-Früherkennung in den 1990er Jahren resultierte in einem enormen Anstieg der Inzidenzrate. Insbesondere der Anteil an Diagnosestellungen bei jüngeren Männern sowie die Detektion von Tumoren in lokal begrenzten Stadien stieg an. Infolgedessen kam es zu einer Zunahme von vermuteten Übertherapien, d.h. der Therapien klinisch insignifikanter Karzinome, die aller Voraussicht nach zeitlebens keinen negativen Einfluss auf die Lebenserwartung der betroffenen Männer gehabt hätten. Um in diesen Fällen invasive Therapieoptionen und die damit assoziierten schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Inkontinenz und erektile Dysfunktion hinauszuzögern oder bestenfalls sogar zu vermeiden, wurde die Strategie der Active Surveillance (AS) entwickelt. Bei dieser handelt es sich um eine abwartende, jedoch den Tumor engmaschig überwachende Therapiemethode, bei der eine Tumorprogression frühzeitig erkannt wird und rechtzeitig eine aktive Therapie wie eine radikale Prostatektomie (RP) oder eine Bestrahlung eingeleitet werden kann. Durch die Publikation prospektiver randomisierter Studien zur Sicherheit der AS und dadurch entstehende zunehmende Akzeptanz unter den Urologinnen und Urologen rückte die AS in den vergangenen Jahren in den Fokus der Behandlung des Niedrigrisiko-PCa. Die RP als Primärtherapie rückte in den Hintergrund der klinischen Praxis. Beim Hochrisiko-PCa hingegen wurde die Indikation zur RP ausgeweitet. Dies beruhte auf dem Fortschritt in der Diagnostik und der Verbesserung der Operationsverfahren sowie auf Veröffentlichungen von Forschungsergebnissen, die den Nutzen der RP auch für Patienten mit fortgeschrittenen, lange Zeit als inkurabel geltenden und deshalb nicht operierten, Prostatakarzinomen darlegten.

Das Hauptziel der vorliegenden Studie bestand darin, die Veränderungen hinsichtlich der Indikationsstellung zur RP über die vergangenen 25 Jahre aufzuzeigen und dadurch einen Rückschluss auf die Anwendung der AS zu ziehen. Im Zuge dessen sollte die Entwicklung der geschätzten Häufigkeit von Übertherapien beurteilt werden. Ein weiteres Ziel lag darin herauszufinden, bei Vorliegen welcher Risikofaktoren der Bedarf einer Therapieoptimierung (in Form einer adjuvanten Therapie) besteht. Durch den gezielten Einsatz adjuvanter Therapien könnte somit ein Rezidivaufreten nach OP vermindert werden.

Dazu wurden prä- und postoperative Tumorcharakteristika von 11.071 Männern, die im Zeitraum von 1995 bis 2019 radikal prostatektomiert wurden, aus der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ entnommen, analysiert und über den zeitlichen Verlauf von 25 Jahren aufgezeigt. Zur Darstellung der Indikationen zur RP wurden die Patienten anhand des PSA-Werts bei Diagnosestellung, des Gleason-Scores (GS) und des klinischen Tumorstadiums (cT) in der Biopsie sowie des Vorliegens von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen (N bzw. M) in die Gruppen Niedrigrisiko-PCa (\leq cT2a und GS \leq 6 und PSA $<$ 10 ng/ml), intermediäres Risiko-PCa (\leq cT2c und GS 7(3+4), 7, 7(4+3) oder PSA 10-20 ng/ml) und Hochrisiko-PCa (\geq cT3 oder cN1 oder cM1 oder GS \geq 8 ng/ml oder PSA $>$ 20 ng/ml) eingeteilt. Die Häufigkeit von Übertherapien wurde anhand des Parameters günstiges lokalisiertes Prostatakarzinom eingeschätzt. Ein solches war gekennzeichnet durch \leq pT2c, GS \leq 6, Metastasenfreiheit (pN0, cM0), ein 5-Jahres biochemisch-rezidivfreies Überleben und keine neoadjuvante Therapie. Zur Identifikation von Risikofaktoren für ein Rezidivaufreten innerhalb von fünf Jahren nach RP wurde eine multiple logistische Regression durchgeführt.

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Jahren (1995 bis 2004) waren ab ca. 2005 eindeutig gegenläufige Trends hinsichtlich der Risikogruppenverteilung zu sehen: Der Anteil der operierten Hochrisiko-Patienten stieg von 13,1% (2005) auf 40,4% (2019), während der Anteil der Niedrigrisiko-Patienten von 39,6% (2005) auf 9,4% (2019) sank. Auch bei den vermuteten Übertherapien war ab ca. 2005 ein deutlicher Trend zu erkennen: Über den betrachteten Zeitraum hinweg sank der Anteil der postoperativ bestätigten günstigen lokalisierten Prostatakarzinome stetig von 34% (2005) auf 4,8% (2014). Als signifikante Risikofaktoren für ein Rezidivaufreten innerhalb der ersten fünf Jahre nach RP wurden ein höherer PSA-Wert bei Diagnosestellung, ein Hochrisiko-Prostatakarzinom, ein tumorpositiver Resektionsrand, ein pT3/4-Tumor und ein höherer postoperativer Gleason-Score identifiziert ($p < 0,0001$).

Die Ergebnisse stellten zusammenfassend eine Abnahme des Anteils radikaler Prostatektomien bei Niedrigrisiko-Patienten und eine Zunahme des Anteils radikaler Prostatektomien bei Hochrisiko-Patienten dar. Parallel kam es zu einer Reduktion an vermuteten Übertherapien bei den radikal prostatektomierten Männern. Zurückzuführen ist diese Entwicklung darauf, dass ein Großteil der Niedrigrisiko-Patienten etwa seit den anfänglichen 2000ern vermehrt mittels AS und nicht mehr mittels RP als Primärtherapie behandelt wurde. Um das Jahr 2005 bestätigten sich

die Annahmen über das bestehende Ausmaß an Übertherapien seit der Einführung des PSA-Tests zur PCa-Früherkennung, wodurch die notwendige Anpassung der Primärtherapie bei Niedrigrisiko-Patienten an weniger invasive Methoden verdeutlicht wurde. Außerdem führte die zunehmende Sicherheit der AS-Strategie zu einer verstärkten Akzeptanz unter den Urologinnen und Urologen.

Zukünftig sind weiterhin sinkende Trends bezüglich operierter Niedrigrisiko-Karzinome und der Häufigkeit an vermuteten Übertherapien zu erwarten. Verbesserungen in der Diagnostik, insbesondere die Rolle der MRT und der gezielten MRT-Fusionsbiopsie, treiben die Sicherheit der AS weiter voran. Die Akzeptanz und Anwendung der AS wird dadurch voraussichtlich noch mehr ausgeweitet, was mit einer weiteren Reduktion an Übertherapien einhergehen würde. Möglicherweise kommt es in der Folge zu einer Entkräftung des bislang argumentierten Nachteils des PSA-Tests, wodurch die Frage nach der Aufnahme des PSA-Tests in das gesetzliche Früherkennungsprogramm wieder aufkommen könnte.

Die identifizierten Risikofaktoren für das Auftreten eines BCR innerhalb der ersten fünf Jahre nach RP finden sich bereits in nationalen und internationalen Leitlinien wieder. Es sollten zukünftig weitere Untersuchungen erfolgen, die bisher unbekannte Risikofaktoren für frühe Rezidive, beispielsweise aus dem Bereich der Tumorgenetik, identifizieren. Dies könnte zusätzliche Indikationen zur adjuvanten Therapie nach RP begründen, um das Auftreten von Rezidiven weiter zu senken.

6 Publikationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden auf der 48. Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie 2021 in Lindau, auf dem 74. Kongress der deutschen Gesellschaft für Urologie 2022 in Hamburg sowie auf dem 38. Kongress der European Association of Urology 2023 in Mailand vorgestellt.

Der zugehörige Artikel mit dem Titel „Changing nationwide trends away from overtreatment among patients undergoing radical prostatectomy over the past 25 years“ wurde beim World Journal of Urology eingereicht und befindet sich derzeit im Peer Review Verfahren.

7 Literaturverzeichnis

- Al-Monajjed, R., Arsov, C., & Albers, P. (2021). Risikoadaptierte Früherkennung des Prostatakarzinoms - Update 2021. *Urologe*, 60(5), 592-601. doi:10.1007/s00120-021-01505-9
- Albright, F., Stephenson, R. A., Agarwal, N., Teerlink, C. C., Lowrance, W. T., Farnham, J. M., & Albright, L. A. (2015). Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*, 75(4), 390-398. doi:10.1002/pros.22925
- Alenezi, A., Ismail, M., & Eden, C. (2021). Can Tumour Volume Percentage in Radical Prostatectomy Predict Cancer Biochemical Recurrence? Determining a Cut-off Point and Composite Risk Factors Approach. *Res Rep Urol*, 13, 445-455. doi:10.2147/rru.S313455
- American Urological Association/ American Society for Radiation Oncology/ Society of Urologic Oncology. (2017). Clinically localized prostate cancer: AUA/ ASTRO/ SUO Guideline. Verfügbar unter: <https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-guideline> (Zugriff: 20.01.2022)
- Amling, C. L., Blute, M. L., Bergstralh, E. J., Seay, T. M., Slezak, J., & Zincke, H. (2000). Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol*, 164(1), 101-105.
- Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Filén, F., Ruutu, M., Garmo, H., Busch, C., . . . Johansson, J. E. (2008). Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 100(16), 1144-1154. doi:10.1093/jnci/djn255
- Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Häggman, M., Andersson, S. O., Bratell, S., . . . Johansson, J. E. (2005). Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 352(19), 1977-1984. doi:10.1056/NEJMoa043739
- Bokhorst, L. P., Valdagni, R., Rannikko, A., Kakehi, Y., Pickles, T., Bangma, C. H., & Roobol, M. J. (2016). A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol*, 70(6), 954-960. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.007
- Börgermann, C., & Rübber, H. (2009). Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Dtsch Arztebl International*, 1(2), -40-. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=64647> (Zugriff: 04.04.2022)
- Brawley, O. W. (2012). Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol*, 30(2), 195-200. doi:10.1007/s00345-012-0824-2

- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2017). *TNM Classification of Malignant Tumours* (8 ed.): Wiley-Blackwell.
- Bruner, D. W., Moore, D., Parlanti, A., Dorgan, J., & Engstrom, P. (2003). Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, *107*(5), 797-803. doi:10.1002/ijc.11466
- Bul, M., Zhu, X., Rannikko, A., Staerman, F., Valdagni, R., Pickles, T., . . . Roobol, M. J. (2012). Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: results from a prospective observational study. *Eur Urol*, *62*(2), 195-200. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.002
- Burnett, A. L., Aus, G., Canby-Hagino, E. D., Cookson, M. S., D'Amico, A. V., Dmochowski, R. R., . . . Thompson, I. (2007). Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. *J Urol*, *178*(2), 597-601. doi:10.1016/j.juro.2007.03.140
- 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. doi:10.1016/s0022-5347(17)35617-3
- Carver, B. S., Bianco, F. J., Jr., Scardino, P. T., & Eastham, J. A. (2006). Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol*, *176*(2), 564-568. doi:10.1016/j.juro.2006.03.093
- Choo, R., Klotz, L., Danjoux, C., Morton, G. C., DeBoer, G., Szumacher, E., . . . Hruby, G. (2002). Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol*, *167*(4), 1664-1669.
- Chung, M. S., Cho, N. H., Kim, J., Jo, Y., Yoon, B. I., & Lee, S. H. (2021). Predicting Insignificant Prostate Cancer: Analysis of the Pathological Outcomes of Candidates for Active Surveillance according to the Pre-International Society of Urological Pathology (Pre-ISUP) 2014 Era Versus the Post-ISUP2014 Era. *World J Mens Health*, *39*(3), 550-558. doi:10.5534/wjmh.200037
- Cooperberg, M. R., & Carroll, P. R. (2015). Trends in Management for Patients With Localized Prostate Cancer, 1990-2013. *Jama*, *314*(1), 80-82. doi:10.1001/jama.2015.6036
- Courtney, P. T., Deka, R., Kotha, N. V., Cherry, D. R., Salans, M. A., Nelson, T. J., . . . Rose, B. S. (2021). Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer in African American and non-Hispanic White men. *Cancer*, *127*(23), 4403-4412. doi:10.1002/cncr.33824
- D'Amico, A. V., Desjardin, A., Chen, M. H., Paik, S., Schultz, D., Renshaw, A. A., . . . Richie, J. P. (1998). Analyzing outcome-based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*, *83*(10), 2172-2180. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19981115)83:10<2172::aid-cncr16>3.0.co;2-k

- Deutsches Krebsforschungszentrum. (2021, 23.12.2021). Prostatakrebs: Früherkennung und PSA-Test. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/psa-test-frueherkennung.php> (Zugriff: 18.01.2022)
- Draisma, G., Boer, R., Otto, S. J., van der Crujisen, I. W., Damhuis, R. A., Schröder, F. H., & de Koning, H. J. (2003). Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95(12), 868-878. doi:10.1093/jnci/95.12.868
- Eichelberger, L. E., & Cheng, L. (2004). Does pT2b prostate carcinoma exist? Critical appraisal of the 2002 TNM classification of prostate carcinoma. *Cancer*, 100(12), 2573-2576. doi:10.1002/cncr.20305
- Epstein, J. I. (2010). An update of the Gleason grading system. *J Urol*, 183(2), 433-440. doi:10.1016/j.juro.2009.10.046
- 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. doi:10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1
- 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. doi:10.1097/pas.0000000000000530
- Ferro, M., Terracciano, D., Musi, G., de Cobelli, O., Vartolomei, M. D., Damiano, R., . . . Lucarelli, G. (2022). Increased Body Mass Index Is a Risk Factor for Poor Clinical Outcomes after Radical Prostatectomy in Men with International Society of Urological Pathology Grade Group 1 Prostate Cancer Diagnosed with Systematic Biopsies. *Urol Int*, 106(1), 75-82. doi:10.1159/000516680
- Freedland, S. J., Branche, B. L., Howard, L. E., Hamilton, R. J., Aronson, W. J., Terris, M. K., . . . Kane, C. J. (2019). Obesity, risk of biochemical recurrence, and prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *BJU Int*, 124(1), 69-75. doi:10.1111/bju.14594
- Gerber, G. S. (1994). Conservative approach to the management of prostate cancer. A critical review. *Eur Urol*, 26(4), 271-275. doi:10.1159/000475398
- Hamada, R., Nakashima, J., Ohori, M., Ohno, Y., Komori, O., Yoshioka, K., & Tachibana, M. (2016). Preoperative predictive factors and further risk stratification of biochemical recurrence in clinically localized high-risk prostate cancer. *Int J Clin Oncol*, 21(3), 595-600. doi:10.1007/s10147-015-0923-3

- Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Lane, J. A., Metcalfe, C., Davis, M., Turner, E. L., . . . Neal, D. E. (2023). Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2214122
- Hammes, C., Heinrich, E., Lingenfelder, T., & Cotic, C. (2019). *BASICS Urologie* (4 ed.): Elsevier.
- Hatano, K., Okusa, T., Ishizuya, Y., Nakai, Y., Nakayama, M., Kakimoto, K. I., & Nishimura, K. (2017). Postoperative early ultrasensitive prostate-specific antigen identifies patients at risk for biochemical recurrence in margin positive prostate cancers: a single-center study. *Jpn J Clin Oncol*, 47(1), 74-79. doi:10.1093/jjco/hyw150
- Hatzinger, M., Hubmann, R., Moll, F., & Sohn, M. (2012). Die Geschichte der Prostatektomie: Von den Anfängen bis DaVinci. *Aktuelle Urol*, 43(4), 228-230. doi:10.1055/s-0032-1324651
- Helpap, B., & Kristiansen, G. (2017). S1-Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des Prostatakarzinoms des Bundesverbandes Deutscher Pathologen e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e. V. 4. Verfügbar unter: <https://www.pathologie.de/?eID=downloadtool&uid=1698> (Zugriff: 03.01.2022)
- Hemminki, K., Sundquist, J., & Bermejo, J. L. (2008). How common is familial cancer? *Ann Oncol*, 19(1), 163-167. doi:10.1093/annonc/mdm414
- Hoedemaeker, R. F., Rietbergen, J. B., Kranse, R., Schröder, F. H., & van der Kwast, T. H. (2000). Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening. *J Urol*, 164(2), 411-415.
- Holmström, B., Johansson, M., Bergh, A., Stenman, U. H., Hallmans, G., & Stattin, P. (2009). Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *Bmj*, 339, b3537. doi:10.1136/bmj.b3537
- Hugosson, J., Carlsson, S., Aus, G., Bergdahl, S., Khatami, A., Lodding, P., . . . Lilja, H. (2010). Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*, 11(8), 725-732. doi:10.1016/s1470-2045(10)70146-7
- Huland, H., & Graefen, M. (2015). Changing Trends in Surgical Management of Prostate Cancer: The End of Overtreatment? *Eur Urol*, 68(2), 175-178. doi:10.1016/j.eururo.2015.02.020
- Isbarn, H., Huland, H., & Graefen, M. (2013). Results of radical prostatectomy in newly diagnosed prostate cancer: long-term survival rates in locally advanced and high-risk cancers. *Dtsch Arztebl Int*, 110(29-30), 497-503. doi:10.3238/arztebl.2013.0497
- Johansson, J. E. (1994). Watchful waiting for early stage prostate cancer. *Urology*, 43(2), 138-142. doi:10.1016/0090-4295(94)90032-9

- Kane, C. J., Im, R., Amling, C. L., Presti, J. C., Jr., Aronson, W. J., Terris, M. K., & Freedland, S. J. (2010). Outcomes after radical prostatectomy among men who are candidates for active surveillance: results from the SEARCH database. *Urology*, 76(3), 695-700. doi:10.1016/j.urology.2009.12.073
- Klingler, H. C., & Loidl, W. (2007). Fortschritte in der radikalen Prostatektomie: Offene Methode - roboterassistierte Methode nach dem DaVinci-System. *J. Urol. Urogynäkol. AT*, 14, 11-13.
- Klotz, L., Vesprini, D., Sethukavalan, P., Jethava, V., Zhang, L., Jain, S., . . . Loblaw, A. (2015). Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 33(3), 272-277. doi:10.1200/jco.2014.55.1192
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2018). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Kurzversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Kurzversion_5.0.pdf (Zugriff: 20.01.2022)
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2021). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf (Zugriff: 15.01.2022)
- Liesenfeld, L., Kron, M., Gschwend, J. E., & Herkommer, K. (2017). Prognostic Factors for Biochemical Recurrence More than 10 Years after Radical Prostatectomy. *J Urol*, 197(1), 143-148. doi:10.1016/j.juro.2016.07.004
- Llukani, E., & Lepor, H. (2017). Aetiology and management of earlier vs later biochemical recurrence after retropubic radical prostatectomy. *BJU Int*, 120(4), 505-510. doi:10.1111/bju.13816
- Loeb, S., Folkvaljon, Y., Curnyn, C., Robinson, D., Bratt, O., & Stattin, P. (2017). Uptake of Active Surveillance for Very-Low-Risk Prostate Cancer in Sweden. *JAMA Oncol*, 3(10), 1393-1398. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3600
- Manski, D. (2020a). Prostatakarzinom (2/10): Pathologie, Biopsie, Gleason-Score. In *Urologielehrbuch.de* (15 ed.). Verfügbar unter: https://www.urologielehrbuch.de/prostatakarzinom-tnm-gleason.html#gleason_grading (Zugriff: 10.04.2022)
- Manski, D. (2020b). Prostatakarzinom (6/10): Ergebnisse und Prognose nach Operation. In *Urologielehrbuch.de* (15 ed.). Verfügbar unter: <https://www.urologielehrbuch.de/prostatakarzinom-operation-ergebnisse.html> (Zugriff: 09.04.2022)
- Manski, D. (2020c). PSA (Prostata-spezifisches Antigen): Prostatakarzinom Tumormarker. In *Urologielehrbuch.de* (15 ed.). Verfügbar unter: <https://www.urologielehrbuch.de/tumormarker-psa.html> (Zugriff: 01.04.2022)

- Mottet, N., Cornford, P., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., De Santis, M., Fanti, S., . . . Wiegel, T. (2022). EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Verfügbar unter: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022.pdf (Zugriff: 09.01.2022)
- Mottet, N., Cornford, P., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Eberli, D., De Meerleer, G., . . . Wiegel, T. (2023). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Verfügbar unter: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/pocket-guidelines/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Pocket-on-Prostate-Cancer-2023.pdf> (Zugriff: 21.04.2023)
- Naji, L., Randhawa, H., Sohani, Z., Dennis, B., Lautenbach, D., Kavanagh, O., . . . Profetto, J. (2018). Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 16(2), 149-154. doi:10.1370/afm.2205
- National Institute for Health and Care Excellence. (2019, 15.12.2021). NICE guideline Prostate cancer: diagnosis and management. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133> (Zugriff: 10.04.2022)
- Oikawa, M., Tanaka, T., Narita, T., Noro, D., Iwamura, H., Tobisawa, Y., . . . Ohyama, C. (2020). Impact of the Proportion of Biopsy Positive Core in Predicting Biochemical Recurrence in Patients with Pathological Pt2 and Negative Resection Margin Status after Radical Prostatectomy. *Pathol Oncol Res*, 26(4), 2115-2121. doi:10.1007/s12253-019-00762-6
- Paiss, T., Herkommer, K., Chab, A., Häussler, J., Vogel, W., Gschwend, J. E., & Hautmann, R. E. (2002). Das familiäre Prostatakarzinom in Deutschland. *Urologe A*, 41(1), 38-43. doi:10.1007/s120-002-8229-2
- Price, C. P., Allard, J., Davies, G., Dawnay, A., Duffy, M. J., France, M., . . . Surgeon, C. (2001). Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem*, 38(Pt 3), 188-216. doi:10.1258/0004563011900632
- Raison, N., Servian, P., Patel, A., Santhirasekaram, A., Smith, A., Yeung, M., . . . Winkler, M. (2021). Is tumour volume an independent predictor of outcome after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. doi:10.1038/s41391-021-00468-4
- Rivera-Izquierdo, M., Pérez de Rojas, J., Martínez-Ruiz, V., Arrabal-Polo, M., Pérez-Gómez, B., & Jiménez-Moleón, J. J. (2022). Obesity and biochemical recurrence in clinically localised prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of 86,490 patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. doi:10.1038/s41391-021-00481-7

- Robert-Koch-Institut. (2021, 30.09.2022). Krebs in Deutschland - Prostata. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile (Zugriff: 20.04.2023)
- Rouanne, M., Rode, J., Campeggi, A., Allory, Y., Vordos, D., Hoznek, A., . . . Salomon, L. (2014). Long-term impact of positive surgical margins on biochemical recurrence after radical prostatectomy: ten years of follow-up. *Scand J Urol*, 48(2), 131-137. doi:10.3109/21681805.2013.813067
- Sachdeva, A., Veeratterapillay, R., Voysey, A., Kelly, K., Johnson, M. I., Aning, J., & Soomro, N. A. (2017). Positive surgical margins and biochemical recurrence following minimally-invasive radical prostatectomy - An analysis of outcomes from a UK tertiary referral centre. *BMC Urol*, 17(1), 91. doi:10.1186/s12894-017-0262-y
- Schröder, F. H., & Bangma, C. H. (1997). The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Br J Urol*, 79 Suppl 1, 68-71. doi:10.1111/j.1464-410x.1997.tb00804.x
- Schröder, F. H., Hugosson, J., Carlsson, S., Tammela, T., Määttänen, L., Auvinen, A., . . . Roobol, M. J. (2012). Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*, 62(5), 745-752. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.068
- Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L., Ciatto, S., Nelen, V., . . . Auvinen, A. (2009). Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 360(13), 1320-1328. doi:10.1056/NEJMoa0810084
- Serrano, N. A., & Anscher, M. S. (2016). Favorable vs Unfavorable Intermediate-Risk Prostate Cancer: A Review of the New Classification System and Its Impact on Treatment Recommendations. *Oncology (Williston Park)*, 30(3), 229-236.
- Stephenson, A. J., Kattan, M. W., Eastham, J. A., Bianco, F. J., Jr., Yossepowitch, O., Vickers, A. J., . . . Scardino, P. T. (2009). Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*, 27(26), 4300-4305. doi:10.1200/jco.2008.18.2501
- Tarhan, F., Demir, K., Orcun, A., & Madenci, O. C. (2016). Effect of ejaculation on Serum Prostate-Specific Antigen concentration. *Int Braz J Urol*, 42(3), 472-478. doi:10.1590/s1677-5538.lbj.2015.0116
- Tienza, A., Barba, J., Algarra, R., Velis, J. M., Pascual, J. I., Robles, J. E., & Zudaire, J. J. (2015). Assessment and prevalence of urinary incontinence after radical prostatectomy: Analysis of a historical series. *Arch Esp Urol*, 68(9), 692-700.

- van den Bergh, R., Gandaglia, G., Tilki, D., Borgmann, H., Ost, P., Surcel, C., . . . Ploussard, G. (2019). Trends in Radical Prostatectomy Risk Group Distribution in a European Multicenter Analysis of 28 572 Patients: Towards Tailored Treatment. *Eur Urol Focus*, 5(2), 171-178. doi:10.1016/j.euf.2017.07.003
- van den Bergh, R., Roemeling, S., Roobol, M. J., Roobol, W., Schröder, F. H., & Bangma, C. H. (2007). Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol*, 52(6), 1560-1563. doi:10.1016/j.eururo.2007.05.011
- Walz, J., Chun, F. K., Klein, E. A., Reuther, A., Graefen, M., Huland, H., & Karakiewicz, P. I. (2009). Risk-adjusted hazard rates of biochemical recurrence for prostate cancer patients after radical prostatectomy. *Eur Urol*, 55(2), 412-419. doi:10.1016/j.eururo.2008.11.005
- Wang, J., Xia, H. H., Zhang, Y., & Zhang, L. (2021). Trends in treatments for prostate cancer in the United States, 2010-2015. *Am J Cancer Res*, 11(5), 2351-2368.
- Welch, H. G., & Albertsen, P. C. (2009). Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst*, 101(19), 1325-1329. doi:10.1093/jnci/djp278

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. Jürgen Gschwend und Frau Professor Dr. Kathleen Herkommer, die mir das Thema für die Dissertation bereitgestellt und mir die Promotion in Ihrer Fachabteilung ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter und Betreuerin Frau Professor Dr. Kathleen Herkommer für die exzellente und intensive Betreuung meiner Doktorarbeit. Ihr außerordentliches, zeitaufwendiges Engagement in Form von vielen Fortbildungen und konstruktiven Gesprächen, zahlreichen Ratschlägen und Hilfestellungen sowie der stets vermittelten Motivation trugen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei. Darüber hinaus bot mir Frau Professor Herkommer mit ihrer langjährigen Erfahrung und ihrer fachlichen Kompetenz einen umfassenden Einblick ins wissenschaftliche Arbeiten und in den Fachbereich der Urologie. Die Zeit des Forschungsprojekts beeinflusste damit nicht nur meine persönliche Entwicklung, sondern legte auch den Grundstein meines zukünftigen beruflichen Werdegangs.

Vielen Dank an meine Mentorin Frau Professor Donna Ankerst und an Herrn Dr. Valentin Meissner für die umfangreichen Anregungen bezüglich des inhaltlichen Aufbaus dieser Dissertation.

Mein Dank gilt auch Herrn Stefan Schiele für die sehr lehrreiche und unverzichtbare Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Helga Schulwitz, die mit ihrer Geduld, ihrem technischen Know-how und ihrem Organisationstalent stets den Überblick behielt und auf wirklich jede Frage eine passende Antwort parat hatte.

Danke an das gesamte Forschungsteam für die ausgezeichnete Zusammenarbeit, die immerwährenden Ermutigungen und die humorvolle, angenehme Atmosphäre.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei den Patienten und ihren behandelnden Ärzten bedanken. Ihre Daten und Informationen bildeten das Fundament dieser Dissertation und machten es mir möglich, die spannende Thematik dieser Arbeit zu behandeln.