

Technische Universität München

TUM School of Medicine and Health

Eine retrospektive Analyse an Prostatakarzinom- Langzeitüberlebenden nach radikaler Prostatovesikulektomie unterschiedlicher Risikogruppen - Sind Prostatakarzinom-Patienten der *intermediate-risk* Gruppe auch für Active Surveillance geeignet?

Mira Magdalena Woll

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

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer
Prüfer*innen der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer
2. Priv.-Doz. Dr. Mark Thalgott

Die Dissertation wurde am 07.07.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 20.12.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Prostatakarzinom	1
1.2	Radikale Prostatovesikulektomie	5
1.3	Active Surveillance.....	7
1.4	Überleben und assoziierte Prädiktoren.....	9
1.5	Fragestellung	12
2	Material und Methodik.....	14
2.1	Nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“	14
2.2	Kollektiv der vorliegenden Analyse	16
2.3	Risikostratifizierung des Kollektivs.....	17
2.4	Daten der vorliegenden Analyse.....	18
2.4.1	Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese	19
2.4.2	Präoperative klinische Parameter.....	20
2.4.3	Operative klinische Parameter.....	22
2.4.4	Postoperative klinische Parameter	24
2.5	Zielparameter.....	25
2.5.1	Biochemisch rezidivfreies Überleben.....	25
2.5.2	Karzinomspezifisches Überleben	26
2.5.3	Gesamtüberleben	26
2.6	Statistische Auswertung.....	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Beschreibung des Kollektivs	28
3.1.1	Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese im Gesamtkollektiv	28
3.1.2	Präoperative klinische Parameter im Gesamtkollektiv.....	29
3.1.3	Operative klinische Parameter im Gesamtkollektiv	30
3.1.4	Postoperative klinische Parameter im Gesamtkollektiv	30
3.2	Vergleich der Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese und der präoperativen, operativen und postoperativen klinischen Parameter in den drei Risikogruppen	31
3.3	Prädiktoren für die Zielparameter Biochemisch rezidivfreies, Karzinomspezifisches und Gesamtüberleben	33
3.3.1	Prädiktoren für das Biochemisch rezidivfreie Überleben im Gesamtkollektiv	33

3.3.2	Prädiktoren für das Karzinomspezifische Überleben im Gesamtkollektiv	35
3.3.3	Prädiktoren für das Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv.....	37
3.4	Überlebenszeitkurven für die Zielparameter Biochemisch rezidivfreies, Karzinomspezifisches und Gesamtüberleben	39
3.4.1	Überlebenszeitkurven für das Biochemisch rezidivfreie Überleben in den drei Risikogruppen	39
3.4.2	Überlebenszeitkurven für das Karzinomspezifische Überleben in den drei Risikogruppen	40
3.4.3	Überlebenszeitkurven für das Gesamtüberleben in den drei Risikogruppen	42
4	Diskussion.....	43
5	Zusammenfassung.....	54
6	Literaturverzeichnis	57
7	Publikation.....	64
8	Danksagung	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Biochemisch rezidivfreies Überleben in den drei Risikogruppen (adaptiert an (Meissner et al. 2021))	40
Abbildung 2 Karzinomspezifisches Überleben in den drei Risikogruppen (adaptiert an (Meissner et al. 2021))	41
Abbildung 3 Gesamtüberleben in den drei Risikogruppen	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 UICC TNM Klassifikation: Tumorstadien des Prostatakarzinoms (von 2002)	22
Tabelle 2 Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese im Gesamtkollektiv	29
Tabelle 3 Präoperative klinische Parameter im Gesamtkollektiv	29
Tabelle 4 Operative klinische Parameter im Gesamtkollektiv	30
Tabelle 5 Postoperative klinische Parameter im Gesamtkollektiv	31
Tabelle 6 Vergleich der Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese und der präoperativen, operativen und postoperativen klinischen Parameter in den drei Risikogruppen	32
Tabelle 7 Prädiktoren für das Biochemisch rezidivfreie Überleben im Gesamtkollektiv	34
Tabelle 8 Prädiktoren für das Karzinomspezifische Überleben im Gesamtkollektiv	36
Tabelle 9 Prädiktoren für das Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv	38
Tabelle 10 Biochemisch rezidivfreies Überleben in den drei Risikogruppen in Prozent (%)	40
Tabelle 11 Karzinomspezifisches Überleben in den drei Risikogruppen in Prozent (%).....	41
Tabelle 12 Gesamtüberleben in den drei Risikogruppen in Prozent (%)	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Active Surveillance (Aktive Überwachung)
AUA	„American Urological Association“
BCR	Biochemisches Rezidiv
DRU	Digitorektale Untersuchung
FIR	„ <i>favorable-intermediate-risk</i> “ (vorteilhaftes intermediär Risiko)
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartilsabstand
IR	„ <i>intermediate-risk</i> “ (intermediär Risiko)
95 % KI	95 % Konfidenzintervall
LR	„ <i>low-risk</i> “ (niedrig Risiko)
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
NCCN	„National Comprehensive Cancer Network“
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
Ref.	Referenz
RP	Radikale Prostatovesikulektomie
SD	Standardabweichung
UICC	„Union internationale contre la cancer“
UIR	„ <i>unfavorable-intermediate-risk</i> “ (unvorteilhaftes intermediär Risiko)

1 Einleitung

1.1 Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste Krebserkrankung (22,7 % aller Krebserkrankungen) bei Männern in Deutschland (nicht-melanotischer Hautkrebs ausgenommen). Das Lebenszeitrisiko eines Mannes in Deutschland an einem PCa zu erkranken, liegt bei ca. 10,9 %. Das Risiko an einem PCa zu versterben, liegt bei ca. 3,3 %. Mit 11,6 % ist es die zweithäufigste Ursache für krebsbezogene Sterbefälle nach Lungenkrebs mit 23,5 %, eine Darmkrebserkrankung ist mit 10,8 % die dritthäufigste Ursache für krebsbezogene Sterbefälle (Stand 2019). Für 2020 wurden ca. 61 200 Neuerkrankungen an PCa in Deutschland prognostiziert. (Robert Koch Institut 2019)

Weltweit ist das PCa die häufigste Krebserkrankung des Mannes (2015: 1,6 Mio. Neuerkrankungen, 366 000 Sterbefälle). Auch in Europa ist es je nach Region die häufigste (Westeuropa) bis fünfhäufigste (Osteuropa) Krebserkrankung. In Westeuropa ist es die vierthäufigste Ursache für alle krebsbezogene Sterbefälle. (Global Burden of Disease Cancer et al. 2017) In den Vereinigten Staaten Amerikas ist das PCa die häufigste Krebserkrankungen des Mannes (für 2021 ca. 250 000 Neuerkrankungen an PCa prognostiziert, entspricht 26 % aller Krebsneuerkrankungen der Männer) und nach Lungen- und Darmkrebs die dritthäufigste Ursache aller krebsbezogenen Sterbefälle bei Männern (für 2021 11 % prognostiziert). (Siegel et al. 2021)

Der größte Risikofaktor für eine PCa-Erkrankung ist das hohe Alter. In Deutschland erkrankt ein Mann im Alter von 35 Jahren in den nächsten 10 Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 0,1 % an einem PCa, ein Mann mit 75 Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 5 %. Durch den medizinischen Fortschritt in der Diagnostik und Therapie des PCa und die zunehmende Lebenserwartung der Gesellschaft verlängert sich das Überleben der PCa-Patienten nach Diagnosestellung und Therapie. Damit einhergehend wird der Zeitraum länger, in dem der PCa-Patient eine Nachsorge benötigt und in dem eine Progression des PCa oder ein Rezidiv auftreten kann. Ca. 89 % der PCa-Patienten überleben die ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung. Demnach existiert eine große Gruppe an PCa-Langzeitüberlebenden in Deutschland. Durch den demographischen Wandel

ist zu erwarten, dass die Prävalenz und Inzidenz des PCa weiter zunimmt. (Robert Koch Institut 2019)

Das PCa ist von allen Krebserkrankungen diejenige Krebserkrankung mit dem größten Anteil an positiver Familienanamnese. Ca. 20% aller PCa-Patienten haben mindestens einen erstgradigen Angehörigen, bei dem ebenfalls ein PCa diagnostiziert wurde. Je nach Anzahl, Verwandtschaftsgrad und Erkrankungsalter der Angehörigen ist das Risiko eines Mannes an einem PCa zu erkranken um das 2 bis 11-fache erhöht. Bei frühem Tod der erstgradigen männlichen Angehörigen bzw. keinen männlichen Geschwistern kann das familiäre Risiko eines Mannes für eine PCa-Erkrankung nicht genau bestimmt werden. (Hemminki und Czene 2002, Paiss et al. 2002) Eine positive Familienanamnese ist mit einem höheren Risiko an einem PCa zu erkranken assoziiert, jedoch ist es nicht mit schlechterem Überleben assoziiert (Brath et al. 2016).

Ein weiterer Risikofaktor für die Erkrankung an einem PCa ist die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Ethnie. Eine afrikanische Abstammung ist mit einem höheren Risiko am PCa zu erkranken assoziiert als eine kaukasische oder asiatische Abstammung. (Robert Koch Institut 2019)

Die genaue Ätiologie der meisten PCa ist nach wie vor unbekannt. Einige Hochrisikogenmutationen wie z.B. HOXB13, BRCA-1 und BRCA-2 sind mit einem gehäuften Auftreten einer PCa-Erkrankung assoziiert. (Robert Koch Institut 2019) Eine Mutation mit BRCA-1 oder 2 ist mit einer PCa-Erkrankung im jungen Alter, einem aggressiveren Verlauf und schlechterem Überleben assoziiert (Castro et al. 2013). Die Tumorgenetik eines PCa ist individuell verschieden. Hierbei wird zwischen sporadischen somatischen Mutationen (bei ca. 60-80 % aller PCa) und Keimbahnmutationen mit niedriger oder hoher Penetranz unterschieden. Nur ca. 5 % der PCa-Erkrankungen können durch eine autosomal-dominante Keimbahnmutation mit hoher Penetranz erklärt werden. Einige hundert sogenannte Einzelnukleotidpolymorphismen (single nucleotide polymorphism = SNP) wurden bisher identifiziert, die zusammen mit weiteren Umweltfaktoren mit einem erhöhten Risiko für eine PCa-Erkrankung oder einer hohen Aggressivität einer PCa-Erkrankung assoziiert sind (bei ca. 30 % aller PCa). (Al Olama et al. 2014, Tan et al. 2018)

Zur Früherkennung eines PCa werden die Digitorektale Untersuchung (DRU) der Prostata und die Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blutserum angewandt. Die Erfolgsrate zur Detektion eines PCa in der DRU ist hierbei von verschiedenen Faktoren abhängig. Erst ab einer bestimmten Größe und Lokalisation des PCa lässt sich eine pathologische Veränderung des Prostatagewebes durch den Enddarm tasten. Die Detektion ist auch von der Erfahrung der untersuchenden Person abhängig. Die Bestimmung des PSA-Werts für die PCa-Früherkennung ist umstritten, da hierdurch vermehrt PCa in frühen, asymptomatischen Stadien entdeckt werden. Das PCa kann zeitlebens klinisch asymptomatisch bleiben und aufgrund anderer Komorbiditäten keinen Einfluss auf das Überleben des PCa-Patienten haben. Oftmals ist der Verlauf eines PCa jedoch nicht vorhersagbar. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Auffälligkeiten in der DRU, ein erhöhter PSA-Wert oder ein pathologischer PSA-Wert-Verlauf werden durch Verlaufskontrollen des PSA-Werts, bildgebende Verfahren und Stanzbiopsien weiter untersucht. Eine Stanzbiopsie ermöglicht die Sicherung der PCa-Diagnose. PSA-Wert-Erhöhungen, die z.B. auf benignen Erkrankungen beruhen, können durch die Stanzbiopsie differentialdiagnostisch abgeklärt werden. In den letzten Jahren hat die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) zur Ergänzung der Diagnostik des PCa an großer Bedeutung gewonnen. Im Jahr 2021 wurde dies in die Diagnostikempfehlungen der deutschen S3-Leitlinie aufgenommen. Die mpMRT liefert zusätzliche Informationen über die Tumorausbreitung des PCa. Aus den in der mpMRT suspekten Arealen werden anschließend in der sogenannten Fusionsbiopsie zusätzliche Proben entnommen und pathologisch untersucht. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Zur Therapie des PCa kommen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten in Betracht. Das primäre Ziel einer Krebstherapie ist neben der Kuration auch der Erhalt der Lebensqualität des PCa-Patienten. Als kurative Therapieoptionen für das PCa stehen die operative Entfernung mittels einer radikalen Prostatovesikulektomie (RP) oder eine Strahlentherapie (perkutan oder Brachytherapie) zur Verfügung. Auch eine Hormonentzugstherapie oder eine Chemotherapie können ergänzend im fortgeschrittenen Stadium durchgeführt werden. Als Therapieoptionen mit wenigen Nebenwirkungen (v.a. psychoonkologische Belastung als Nebenwirkung) können mit kurativer Intention „Active Surveillance“ (AS; englisch, zu deutsch: „Aktive

Überwachung“) oder mit palliativer Intention „Watchful Waiting“ (englisch, zu deutsch: „Beobachten und Abwarten“) angewandt werden.

Die Therapieentscheidung wird maßgeblich durch die Risikostratifizierung des PCa beeinflusst. Die Risikostratifizierung in die Gruppen „*low-risk*“ (LR; englisch, zu deutsch: niedrig Risiko), „*intermediate-risk*“ (IR; englisch, zu deutsch: intermediär Risiko) und „*high-risk*“ (englisch, zu deutsch: hoch Risiko) wird durch verschiedene Parameter definiert. Hierbei wird zur Einteilung in die Risikogruppen die Höhe des PSA-Wert, das klinische Tumorstadium (cT) und die Tumordifferenzierung in Form des Gleason-Scores berücksichtigt. Je nach Leitlinie werden weitere Parameter wie die Anzahl der Stanzbiopsien mit Tumorbefall, das Tumolvolumen in den einzelnen Stanzbiopsien oder die PSA-Dichte (Definition: PSA-Wert geteilt durch das Tumolvolumen) zur Risikostratifizierung herangezogen. Bildgebende Untersuchungen (wie beispielsweise der Transrektale Ultraschall oder die multiparametrische Magnetresonanztomographie-Untersuchung der Prostata) ergänzen die Risikostratifizierung und das Staging des PCa. (Sanda et al. 2018, Mohler et al. 2019, Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Für ein PCa mit Risikostratifizierung „*low-risk*“ wird neben der RP und der Strahlentherapie auch die AS als Primärtherapie angewandt. Durch die meist recht langsame Progression des LR PCa kann der Patient sich ausführlich mit den verschiedenen Therapieoptionen befassen und die Therapieentscheidung gemeinsam mit dem Arzt oder der Ärztin treffen. Die optimale Therapie von Patienten mit „*intermediate-risk*“ PCa ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Aufgrund der unterschiedlichen Prognosen in der IR Gruppe wurden die zwei Untergruppen „*favorable-intermediate-risk*“ (FIR; englisch, zu deutsch: vorteilhaftes intermediär Risiko) und „*unfavorable-intermediate-risk*“ (UIR; englisch, zu deutsch: unvorteilhaftes intermediär Risiko) definiert. Die Differenzierung der IR PCa-Patienten in Untergruppen wurde ursprünglich in der Strahlentherapie entwickelt und hat sich auch bei anderen Therapieoptionen etabliert. (Zumsteg et al. 2013)

Bei der Therapieentscheidung wird gemeinsam im sogenannten „Shared Decision Making“ (Arzt/Ärztin und PCa-Patient) unter Abwägung verschiedener individueller Umstände wie z.B. die Komorbiditäten, die Compliance und das Sexualleben des PCa-Patienten die Krebstherapie geplant. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

1.2 Radikale Prostatovesikulektomie

Als chirurgische Therapie für das PCa wurde erstmalig im Jahr 1867 eine Teilresektion der Prostata durch Dr. Billroth in Wien durchgeführt. Im Johns Hopkins Hospital in Baltimore gelang 1904 Dr. Young und Dr. Halsted die erste Prostatektomie über den perinealen Zugang. (Hatzinger et al. 2012)

Bei einer RP wird die gesamte Prostata einschließlich der Kapsel, der Bläschendrüsen (Glandulae vesiculosae) und der pelvinen Lymphknoten entfernt. Verschiedene operative Zugangswege stehen hierbei zur Verfügung. Neben dem retropubischen Zugang wird immer häufiger die Entfernung mittels (Roboter-assistierter-) endoskopischer Laparoskopie gewählt, um möglichst nervenschonend die Prostata und das umliegende Gewebe zu entfernen. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Eine RP wird laut deutscher Leitlinie angewandt, wenn die Lebenserwartung des PCa-Patienten höher als 10 Jahre ist und das PCa einer niedrigen Risikostratifizierung entspricht, sodass bei einer RP mit hoher Wahrscheinlichkeit eine komplette Resektion (R0) erreicht werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Der Vorteil einer RP ist, dass durch die Ektomie und pathologische Begutachtung der gesamten Prostata, der Bläschendrüsen und der regionären Lymphknoten die genaue Tumordifferenzierung in Form des Gleason-Scores sowie die Tumorausdehnung inklusive Organbegrenztheit/-überschreitung und Lymphknotenmetastasierung des PCa beurteilt werden kann. Diese genaue Beurteilung ist bei einer Stanzbiopsie der Prostata durch den Enddarm nicht möglich. Im Durchschnitt wird je nach initialer Risikostratifizierung bei ca. 30-50 % der PCa-Patienten ein höherer Gleason-Score und/oder ein höheres Tumorstadium in der RP gefunden als initial durch die Biopsie angenommen. Dies wird als Upgrading bzw. Upstaging bezeichnet. (Vellekoop et al. 2014, Ploussard et al. 2015, Herkommer et al. 2020)

Eine adjuvante Therapie wird eingeleitet, wenn bei der RP keine totale Resektion des PCa erfolgen konnte. Als adjuvante Therapie werden die Strahlentherapie und/oder eine Hormonentzugstherapie eingesetzt. Bei Verbleib von Tumorresiduen im Körper oder bei einem Lokalrezidiv wird eine adjuvante Strahlentherapie begonnen. Bei Nachweis einer Metastasierung in die Lymphknoten erfolgt eine Hormonentzugstherapie. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Die RP ist ein invasiver Eingriff im kleinen Becken des Mannes, der verschiedene Nebenwirkungen haben kann. Neben den allgemeinen Risiken einer Operation unter Vollnarkose können durch Gefäß- und Nervenverletzungen häufig eine erektile Dysfunktion oder eine Harninkontinenz verursacht werden. Darüber hinaus kann es in seltenen Fällen auch zu Strikturen oder Insuffizienzen der Harnröhrenanastomose kommen. Diese, oftmals nur vorübergehenden, Nebenwirkungen können die Lebensqualität des PCa-Patienten erheblich einschränken. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

In der Nachsorge nach einer RP wird der PSA-Wert im Blutserum kontrolliert. Im Idealfall konnten sowohl das Krebsgewebe als auch das gesunde Prostatagewebe, welche zusammen das PSA sezernieren, durch die Operation komplett entfernt werden. Der PSA-Wert im Blutserum des PCa-Patienten sinkt unter die Nachweisgrenze. Im Anschluss an die RP werden in regelmäßigen Abständen PSA-Wert-Bestimmungen im Blutserum durchgeführt, da der PSA-Wert als Marker für ein mögliches Rezidiv dient. Anfänglich wird dies im Abstand von drei Monaten durchgeführt, nach zwei Jahren verlängert sich das Intervall auf ein halbes Jahr. Ab vier Jahre nach der RP wird der PSA-Wert jährlich kontrolliert. Ist der PSA-Wert bei einer Kontrolle über einer definierten Grenze (zweimalig $> 0,2$ ng/ml) nachweisbar, wird dies als biochemisches Rezidiv (BCR) bezeichnet. Das Kontrollintervall des PSA-Werts verkürzt sich bei einem bestätigten BCR wieder auf alle drei Monate. Ein BCR kann auf ein Lokalrezidiv oder eine systemische Progression hinweisen. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Insgesamt entwickeln ein Drittel bis die Hälfte aller PCa-Patienten, die eine RP erhielten, im Laufe ihres Lebens ein BCR. Je höher die Risikogruppe ist, desto häufiger tritt ein BCR auf. (Kurbegovic et al. 2017) Am häufigsten tritt ein BCR in den ersten fünf Jahren (mehr als 90 % aller BCR) nach einer RP auf (Caire et al. 2009). Auch nach vielen Jahren Biochemisch rezidivfreiem Überleben kann ein BCR auftreten. Eine deutsche Studie zeigte, dass mindestens jeder 10. PCa-Patient, der zuvor 10 Jahre ohne Rezidiv war, erst 10 Jahre oder später nach einer RP ein BCR bekam. Bei über der Hälfte aller PCa-Patienten war innerhalb von 20 Jahren nach der RP ein BCR entdeckt worden. (Liesenfeld et al. 2017)

1.3 Active Surveillance

Active Surveillance ist eine nicht-invasive Therapieoption mit kurativer Intention für ausgewählte PCa-Patienten. Hierbei wird der PCa-Patient mittels engmaschiger PSA-Wert-Kontrollen, DRU und Stanzbiopsien überwacht, um bei Progression des PCa in Form von Upgrading oder Upstaging oder bei Patientenwunsch eine andere invasive Therapie mit kurativer Intention rechtzeitig einleiten zu können. Das Ziel einer AS ist die Reduktion von Übertherapie und behandlungsassoziierten Nebenwirkungen anderer Primärtherapien bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität und Überleben des PCa-Patienten. Die Lebensqualität einschränkenden behandlungsassoziierten Nebenwirkungen, wie beispielsweise Inkontinenz oder Erektile Dysfunktion, werden vermieden oder treten erst zu einem späteren Zeitpunkt im Leben des PCa-Patienten ein. Die Grundvoraussetzung für eine AS ist die Definition von Einschluss- und Überwachungskriterien, die zuverlässig eine Progression des PCa aufzeigen. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Ein AS Protokoll beinhaltet die Einschlusskriterien sowie die Zeitintervalle zwischen den einzelnen PSA-Wert-, DRU- und Biopsiekontrollen. In Deutschland und im internationalen Ausland werden verschiedene AS Protokolle angewandt. Laut der deutschen Leitlinie wird AS für LR PCa-Patienten mit einem PSA-Wert von ≤ 10 ng/ml, einem Tumorstadium von cT1 bis cT2a, einem Gleason-Score von ≤ 6 , einem Tumorbefall in ≤ 2 Stanzan und einem Tumolvolumen von ≤ 50 % pro Stanze empfohlen. In den ersten beiden Jahren nach Therapiebeginn werden alle drei Monate der PSA-Wert bestimmt und eine DRU durchgeführt. Eine Re-Biopsie sollte nach 12-18 Monaten durchgeführt werden. Bei Progression des PCa, die z.B. durch neue tastuspekte Areale in der DRU oder einem gestiegenen Gleason-Scores in der Re-Biopsie festgestellt wurde, wird ein Therapiewechsel eingeleitet. Ebenso sollte, wenn die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt werden oder sich die PSA-Wert-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt, über einen Wechsel zu einer invasiven Therapie beraten werden. Bei einem stabilen Befund in der Re-Biopsie erfolgen weitere Biopsien alle drei Jahre. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Eine Therapie mit AS bedarf eines guten Durchhaltevermögens und Compliance des PCa-Patienten, da nur durch die regelmäßigen Kontrollen eine Progression des PCa zuverlässig entdeckt werden kann. Psychologische Faktoren wie das Wissen,

ein PCa im eigenen Körper zu haben und die Angst, eine Progression nicht rechtzeitig zu entdecken, können die Entscheidung für einen Wechsel zur invasiven Therapie maßgeblich beeinflussen. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Ein Problem der AS ist die exakte Einschätzung der tatsächlichen Ausdehnung, Differenzierung in Form des Gleason-Scores und Aggressivität des PCa. Selbst bei gezielten, bildgesteuerten Biopsien kann dies unterschätzt werden und bei einer RP ein höherer Gleason-Score (Upgrading) oder ein höheres Tumorstadium (Upstaging) gefunden werden. (Falagario et al. 2019)

Durch die zunehmende Früherkennung mittels PSA-Wert-Bestimmung wurden vermehrt PCa mit „*low-risk*“ Risikostratifizierung entdeckt. Dies begünstigte die Entwicklung von AS als weitere Therapieoption für das PCa und die vermehrte Anwendung von AS seit Anfang des 21. Jahrhunderts. Anfangs wurde AS sehr kritisch betrachtet. Mit strikten Einschlusskriterien wurden zu Beginn ausschließlich ältere Patienten mit *very-low-risk* (englisch, zu deutsch: sehr niedrig Risiko) und *low-risk* PCa mittels AS therapiert. Heute wird AS zunehmend auch bei jüngeren PCa-Patienten angewandt. (Choo et al. 2002) Inzwischen ist der Einsatz von AS bei LR PCa-Patienten weit verbreitet und teilweise sogar Therapie der ersten Wahl, wie beispielsweise in Schweden. Dort stieg der Einsatz von AS als Primärtherapie bei LR PCa-Patienten von 40 % im Jahr 2009 auf 74 % im Jahr 2014. (Loeb et al. 2017)

Gegenstand der aktuellen Diskussion ist die Ausweitung der AS auf weitere Risikogruppen wie die *favorable-intermediate-risk* Gruppe und die Identifikation der geeigneten Kandidaten hierfür. AS als Therapieoption für FIR PCa-Patienten wurde in einige Leitlinien wie 2017 in die amerikanischen Leitlinien des „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) oder der „American Urological Association“ (AUA) aufgenommen (Sanda et al. 2018, Mohler et al. 2019). In Deutschland wird AS bisher ausschließlich bei Patienten mit LR PCa empfohlen (Evidenzgrad A), für Patienten mit IR PCa wird AS im Rahmen von Studien empfohlen (Evidenzgrad B). Eine Unterscheidung der IR Risikogruppe in die FIR und UIR Gruppe wurde bisher nicht in die deutsche S3-Leitlinie aufgenommen. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

In Deutschland ist in den letzten Jahren eine vermehrte Anwendung von AS als Primärtherapie zu beobachten. In einer Studie, die 2 957 Patienten mit lokal

begrenzten PCa anhand Daten von urologischen Arztpraxen in Deutschland im Zeitraum von 2008 – 2013 untersuchte, erhielten 15,8 % der PCa-Patienten eine AS als Primärtherapie. 13,2 % der PCa-Patienten mit einer AS waren der IR Gruppe zugeordnet. (Weissbach et al. 2016) In den Vereinigten Staaten Amerikas war im letzten Jahrzehnt insbesondere auch bei IR PCa-Patienten eine zunehmende Anwendung von AS zu beobachten. 2016 wurden mit 6,8 % anteilig mehr als dreimal so viele PCa-Patienten in der FIR Gruppe mit AS behandelt wie 2010. Auch in der UIR Gruppe hat sich der Anteil derer, die 2016 mit AS behandelt wurden, auf knapp 2 % verdoppelt. Mit der Therapieentscheidung für AS waren u.a. ein hohes Alter, eine Diagnosestellung in der jüngeren Vergangenheit und ein niedriges Tumorstadium oder ein niedriger Gleason-Score assoziiert. (Agrawal et al. 2020) Bei knapp einem Fünftel der FIR PCa-Patienten aus dem nationalen Krebsregister Schwedens wurde 2014 AS als Primärtherapie angewandt. Im Vergleich dazu hatte sich 2009 etwa ein Sechstel der FIR PCa-Patienten für AS als Primärtherapie entschieden. (Loeb et al. 2017)

1.4 Überleben und assoziierte Prädiktoren

Durch die steigende Lebenserwartung und den medizinischen Fortschritt wie z.B. die Früherkennung mittels PSA-Wert-Bestimmung stieg die Inzidenz des PCa innerhalb der letzten Jahrzehnte an. In Deutschland wurden im Jahr 2000 ca. 45 000 PCa neu diagnostiziert, inzwischen schwankt die Rate an neu diagnostizierten PCa und liegt bei ca. 60 000 pro Jahr (2015 - 2020). Patienten mit einer PCa-Diagnose weisen im Allgemeinen ein sehr gutes Langzeitüberleben auf. Die relative Überlebensrate von PCa-Patienten liegt 5 Jahre nach der Diagnosestellung bei 89 %, nach 10 Jahren bei 88 %. (Robert Koch Institut 2019) Um das Überleben nach einer PCa-Diagnose zu beurteilen, werden verschiedene Zielparameter verwendet. Neben dem Gesamtüberleben und dem Karzinomspezifischen Überleben wird oftmals das Biochemisch rezidivfreie Überleben betrachtet. Das Biochemisch rezidivfreie Überleben nach einer RP zeigt an, in welchem Zeitraum nach einer RP es zu einem Anstieg des PSA-Werts im Blutserum auf $> 0,2$ ng/ml kam, der einem biochemischen Rezidiv (BCR) entspricht. Weitere Zielparameter wie das Metastasenfreie Überleben oder das Therapiefreie Überleben werden in einigen weiteren Studien verwendet.

Das Langzeitüberleben für Patienten mit LR PCa unterscheidet sich kaum für verschiedene Primärtherapien wie die RP, die Strahlentherapie oder die AS (Hamdy et al. 2016, Wilt et al. 2017, Wilt et al. 2020). Im Vergleich dazu existieren zum Langzeitüberleben von FIR PCa-Patienten mit AS als Primärtherapie nur wenige Studien.

Patel et al. konnten 2018 in einem großen amerikanischen Kollektiv ($n > 100\,000$) zeigen, dass FIR PCa-Patienten mit einer RP als Primärtherapie ein schlechteres Gesamtüberleben hatten als PCa-Patienten in der LR Gruppe. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag bei 95 % in der FIR Gruppe bzw. 97 % in der LR Gruppe ($p < 0,001$). Das schlechtere Überleben der FIR Gruppe konnte hierbei durch Upgrading oder Upstaging nach einer RP erklärt werden, das in der FIR Gruppe anteilig dreimal häufiger auftrat als in der LR Gruppe. Der mediane Nachsorgezeitraum lag bei 2,6 bzw. 2,8 Jahren. (Patel et al. 2018) Eine monozentrische amerikanische Studie, die ebenfalls PCa-Patienten mit einer RP als Primärtherapie untersuchte, konnte zeigen, dass es bereits 5 Jahre nach einer RP einen Trend zu schlechterem Biochemisch rezidivfreiem Überleben gab, je schlechter die initiale Risikogruppe war (LR: 93 %, FIR: 87 %, UIR: 79 %, *high-risk*: 74 %). Der mediane Nachsorgezeitraum lag bei 46 Monaten in der LR Gruppe, 41 Monaten in der FIR Gruppe und 27 Monaten in der UIR Gruppe. (Aghazadeh et al. 2018) Wilt et al. konnten 2017 zeigen, dass das Karzinomspezifische Überleben der LR PCa-Patienten knapp 20 Jahre nach RP bei 92,6 % lag. Das Gesamtüberleben nach knapp 20 Jahren lag jedoch bei unter 40 %. (Wilt et al. 2017)

Raldow et al. konnten 2015 zeigen, dass sich das Überleben von LR und FIR PCa-Patienten mit Brachytherapie als Primärtherapie 8 Jahre nach Diagnosestellung nicht signifikant unterscheidet. Sowohl für das Gesamtüberleben (89,5 % vs. 91,3 %) als auch für das Karzinomspezifische Überleben (99,5 % vs. 99,7 %) hatten PCa-Patienten aus der FIR Gruppe kein signifikant schlechteres Überleben als PCa-Patienten aus der LR Gruppe. Allerdings hatten PCa-Patienten in der FIR Gruppe ein höheres Alter bei Diagnosestellung, einen höheren PSA-Wert oder ein höheres Tumorstadium, die in anderen Studien Prädiktoren für ein schlechteres Langzeitüberleben waren. Im Median hatten die PCa-Patienten einen Nachsorgezeitraum von 7,7 Jahren. (Raldow et al. 2015)

Eine große prospektive Studie von Klotz et al. mit 993 LR und IR PCa-Patienten mit AS als Primärtherapie zeigte hohe Langzeitüberlebensraten. Bei PCa-Patienten mit 15 Jahren Nachsorge oder mehr hatten 45 % eine invasive Therapie infolge eines Tumorprogresses oder aufgrund eines Patientenwunsches erhalten. 1,5 % der Patienten verstarben in dem beobachteten Zeitraum an ihrem PCa und 2,8 % entwickelten Metastasen. Das Risiko an einer anderen Erkrankung als an einem PCa zu versterben war mit 9,2 zu 1 deutlich höher. Das Karzinomspezifische Überleben nach 15 Jahren lag in der Gesamtkohorte bei 94,3 %, das Gesamtüberleben bei 62 %. Ein Viertel der Studienkohorte entsprach einer Zuteilung zur IR Gruppe, drei Viertel der LR Gruppe. Der Nachsorgezeitraum lag bei 6,4 Jahren im Median. (Klotz et al. 2015)

Eine in Dänemark durchgeführte Studie berichtete von ähnlichen Langzeitüberlebensraten bei 936 PCa-Patienten mit AS als Primärtherapie. Das Karzinomspezifische Überleben nach 10 Jahren lag bei 99,6 %, das Gesamtüberleben bei 87,2 %. Knapp ein Drittel der Kohorte war der IR Gruppe zugeordnet, 2 % waren der *high-risk* Gruppe zugeordnet. Der Nachsorgezeitraum lag bei 7,5 Jahren im Median. (Thomsen et al. 2019)

Eine monozentrische Studie aus den Vereinigten Staaten Amerikas berichtete von 635 PCa-Patienten mit AS als Primärtherapie. Nach 10 Jahren unterschied sich das Gesamtüberleben signifikant zwischen der LR bzw. IR Gruppe (98 % bzw. 94 %). Knapp 20 % der PCa-Patienten konnten der IR Gruppe zugeordnet werden. Der Nachsorgezeitraum lag bei 4,2 Jahren im Median. (Nyame et al. 2017)

Weitere Langzeitüberlebensraten von LR und IR PCa-Patienten mit AS als Primärtherapie wurden von Musunuru und Yamamoto et al. 2016 publiziert. Das Gesamtüberleben (51 % vs. 67 %), das Karzinomspezifische Überleben (89 % vs. 97 %) und das Therapiefreie Überleben (48 % vs. 58 %) nach 15 Jahren waren signifikant schlechter in der IR Gruppe im Vergleich zu LR Gruppe (alle $p < 0,05$). Auch das Metastasenfreie Überleben nach 15 Jahren war in der IR Gruppe schlechter. Bei Unterteilung der IR Gruppe in die Risikogruppen FIR und UIR zeigte sich mit 82 % bzw. 81 % gegenüber 95 % in der LR Gruppe ebenfalls diese Assoziation. 3,1 % aller PCa-Patienten entwickelten Metastasen unter der AS. Prädiktoren für schlechteres Metastasenfreies Überleben nach 15 Jahren waren eine PSA-Wert-Verdopplungszeit von unter 3 Jahren, ein Gleason-Score von 7 bei Diagnosestellung und ≥ 3 positive Stanzbiopsien bei Diagnosestellung. Der

medianen Nachsorgezeitraum lag in der LR Gruppe bei 6,5 Jahren in der IR Gruppe bei 6,7 Jahren. (Musunuru et al. 2016, Yamamoto et al. 2016)

2020 berichteten Carlsson et al. von 219 FIR PCa-Patienten mit einem Gleason-Score von 7a und mit AS als Primärtherapie. Das Gesamtüberleben lag nach 5 Jahren bei 97 %, nach 10 Jahren bei 77 %. Die PCa-Patienten, die im Verlauf eine RP erhielten, waren im Median 67 Jahre alt bei der RP. Der Nachsorgezeitraum lag bei 3,1 Jahren im Median. (Carlsson et al. 2020) In Zusammenschau mit den weiteren beobachteten PCa-Patienten dieser Kohorte, die überwiegend ein LR bzw. FIR PCa und einen Gleason-Score von 6 hatten (92 % der Gesamtkohorte), war das Metastasenfreie Überleben nach 15 Jahren bei 98,5 %, das Gesamtüberleben nach 10 Jahren bei 94 %. Keiner der untersuchten PCa-Patienten ist an seinem PCa verstorben. Der Nachsorgezeitraum aller PCa-Patienten lag bei 4,3 Jahren im Median. (Carlsson et al. 2020)

Bisherige Studien zum Langzeitüberleben von PCa-Patienten der FIR Gruppe mit AS als Primärtherapie sind limitiert durch einen kurzen bis mittleren Nachsorgezeitraum und eine kleine Anzahl an Studienteilnehmern (Klotz et al. 2015, Carlsson et al. 2020). Randomisierte kontrollierte Studien, die zwischen einer invasiven Therapie und einer nicht-invasiven Therapie randomisieren, wurden bisher vor allem für PCa-Patienten der LR Gruppe durchgeführt (Hamdy et al. 2016, Wilt et al. 2020). Der Einfluss von wichtigen Risikofaktoren wie die Ethnie oder die Familien- und Eigenanamnese zu Krebserkrankungen auf das Langzeitüberleben von FIR PCa-Patienten wurden bisher kaum untersucht.

1.5 Fragestellung

Active Surveillance (AS) ist eine Therapieoption mit kurativer Intention für ausgewählte Prostatakarzinom (PCa)-Patienten. Der PCa-Patient wird hierbei nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie von 2021 engmaschig mit PSA-Wert-Kontrollen und Digitorektalen Untersuchungen (anfänglich alle drei Monate), sowie Re-Biopsien (nach 12-18 Monaten) überwacht, um bei Progression des PCa in Form von vor allem Upgrading oder Upstaging oder einem PSA-Wert-Anstieg rechtzeitig eine andere kurative Therapie einleiten zu können. Bisher wurde diese Therapie vor allem bei *low-risk* PCa-Patienten empfohlen und angewandt. Neuere Studien und

internationale Leitlinien empfehlen eine AS auch bei ausgewählten Patienten mit einem *favorable-intermediate-risk* PCa.

Das Ziel der vorliegenden Analyse war es, das Langzeitüberleben von PCa-Patienten unterschiedlicher Risikogruppen in einem großen deutschlandweiten Kollektiv aus der Datenbank des Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ zu untersuchen und zu vergleichen. Alle PCa-Patienten dieser Analyse erhielten als Primärtherapie eine radikale Prostatovesikulektomie (RP). Anhand ihrer präoperativen Parameter wurden die PCa-Patienten mittels der Risikostratifizierung der Leitlinie der „American Urological Association“ (AUA) von 2018 in Risikogruppen eingeteilt. Die präoperative Risikostratifizierung wird bei verschiedenen Therapieoptionen für lokal begrenzte PCa wie der RP oder der AS angewandt, um die Aggressivität und das Ausmaß der Therapie bestimmen zu können.

In die vorliegende Analyse wurden PCa-Patienten der Risikogruppen *low-risk* und *intermediate-risk* eingeschlossen, letztere unterteilt in die beiden Untergruppen *favorable-intermediate-risk* und *unfavorable-intermediate-risk*. Die eingeschlossenen PCa-Patienten entsprachen aufgrund ihrer präoperativen Parameter und Risikogruppe möglichen Kandidaten einer Therapie mit AS. Die Zielparameter Biochemisch rezidivfreies Überleben, Karzinomspezifisches Überleben und Gesamtüberleben wurden zu verschiedenen Zeitpunkten (5, 10, 15, 20 Jahre nach RP) für die drei Risikogruppen bestimmt und die Risikogruppen anhand des jeweiligen Zielparameters miteinander verglichen. Präoperative, operative und postoperative klinische Parameter der PCa-Patienten wurden auf eine Assoziation mit dem jeweiligen Zielparameter untersucht, um Prädiktoren für schlechteres oder besseres Langzeitüberleben zu identifizieren. Insbesondere eine detaillierte Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese wurde auf Assoziation mit dem Langzeitüberleben untersucht.

Die *favorable-intermediate-risk* Gruppe beinhaltet PCa-Patienten, die nach aktuellen Studien und Leitlinienempfehlungen von einer Active Surveillance profitieren könnten. Signifikante Prädiktoren, die unabhängig von der Risikostratifizierung auf ein besseres oder schlechteres Überleben hinweisen, können hierbei bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Diese Analyse bietet einen wichtigen Beitrag, um weitere Orientierungshilfen für die Therapieentscheidung bei Patienten mit *intermediate-risk* PCa geben zu können.

2 Material und Methodik

2.1 Nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“

Das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ wurde 1993 von Herrn Professor Dr. Paiss am Universitätsklinikum Ulm begonnen. Die Anregung für dieses Projekt basierte auf einem von Carter et al. publizierten Artikel. Darin wurden die Kriterien für ein hereditäres Prostatakarzinom (sog. Johns Hopkins Kriterien) formuliert und molekulargenetische Zusammenhänge als Ursache für die familiäre Häufung von Prostatakarzinom (PCa) vermutet. (Carter et al. 1993)

Zu Beginn des Forschungsprojekts wurden ausschließlich PCa-Patienten mit positiver PCa-Familienanamnese rekrutiert. Unter der Leitung von Frau Professorin Dr. Kathleen Herkommer werden seit 1999 PCa-Patienten unabhängig von ihrer PCa-Familienanamnese in das Forschungsprojekt aufgenommen. Seit 2006 wird das Forschungsprojekt am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (Klinik und Poliklinik für Urologie) weitergeführt. In Zusammenarbeit mit vielen weiteren Kliniken und Rehabilitationseinrichtungen sowie niedergelassenen Urologen und Urologinnen in ganz Deutschland werden PCa-Patienten und deren Angehörige für das Forschungsprojekt rekrutiert.

Das Ziel des Forschungsprojekts ist die Identifizierung von molekulargenetischen Besonderheiten des PCa und deren Zusammenhang mit familiär gehäuften Auftreten. Die rekrutierten PCa-Patienten, sogenannte Indexpatienten, werden zu weiteren Krebserkrankungen, insbesondere zu PCa, in ihrer Familie befragt. Betroffene Familienangehörige werden ebenfalls in das Forschungsprojekt aufgenommen. Außerdem werden Assoziationen des PCa mit anderen Krebserkrankungen, Lebensstil, Ernährungsgewohnheiten oder psychoonkologischen Parametern analysiert. Als wichtigster Risikofaktor für das sporadische PCa wurde bisher das höhere Alter identifiziert. (Paiss et al. 2002)

Der Vergleich von Patienten mit einem hereditären und einem sporadischen PCa ermöglicht Unterschiede in Prävalenzen, Risikostratifizierungen, Mortalität oder Alter bei Diagnose in den beiden Gruppen aufzuzeigen. Auswirkungen der PCa-Familienanamnese und weiterer Parameter auf den Krankheitsverlauf und die Entwicklung lokaler und systemischer Rezidive wurden bereits in einigen

Längsschnittstudien aus diesem Kollektiv untersucht (Meissner et al. 2020, Brath et al. 2016).

In verschiedenen Begleitprojekten wurden psychoonkologische Fragestellungen, Umgang des Patienten mit der Krebserkrankung, Veränderung der Lebensqualität und positive Aspekte der Krebserkrankung wie z.B. das Benefit-finding bei PCa-Patienten bereits untersucht (Lassmann et al. 2021).

Durch die große Anzahl an eingeschlossenen Studienteilnehmern konnten anhand dieses Forschungsprojekts epidemiologische Aussagen über PCa-Patienten in Deutschland getroffen werden. PCa-Patienten mit einer radikalen Prostatovesikulektomie (RP) als Primärtherapie sind in diesem Forschungsprojekt deutlich überrepräsentiert, da diese durch die operative Therapie öfter in Rehabilitationseinrichtungen zur Anschlussheilbehandlung betreut werden als Patienten mit nicht-operativen Primärtherapien (Strahlentherapie, Hormontherapie, etc.). Oftmals erfolgte die Rekrutierung für dieses Forschungsprojekt in Rehabilitationseinrichtungen, da dort mehr Zeit und Ressourcen für den Einschluss der PCa-Patienten zur Verfügung steht als in einem Akutklinikum. Die Datenerhebung der PCa-Patienten erfolgte mittels Fragebögen.

Im Ersterhebungsbogen wurden folgende Daten des PCa-Patienten erhoben:

- Kontaktdaten
- Diagnosestellung des PCa: Zeitpunkt und Art (Früherkennungsuntersuchung, zufälliger Nebenbefund, gezielte Früherkennungsuntersuchung aufgrund einer positiven PCa-Familienanamnese)
- Anzahl unauffälliger Früherkennungsuntersuchungen vor Diagnosestellung
- Primärtherapie (RP nerverhaltend, RP nicht nerverhaltend, Hobelung, Hormonentzugstherapie, Strahlentherapie, etc.)
- PCa-Familienanamnese
- weitere Krebserkrankungen in der Familie
- Angaben zu den Angehörigen ersten Grades (inkl. Gesunde)
- Kinder

Zusammen mit der behandelnden Urologin oder dem behandelnden Urologen wurden die klinischen Parameter ergänzt. Zu diesen zählten neben den

Ausgangsdaten, die zur Diagnosestellung führten, auch weitere Angaben zur Diagnostik und der gewählten Primärtherapie:

- Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung inkl. Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Wert
- PSA-Wert, Befund der Digitorektalen Untersuchung (DRU) und Befund des Transrektalen Ultraschalls bei Diagnosestellung
- Anteil positiver Stenzen in der Biopsie
- Histologisches Grading und Gleason-Score aus der Biopsie / Transurethralen Resektion der Prostata
- Histologisches Stadium bei RP (TNM, Grading, Gleason Score, Resektionsrand)
- PSA-Wert-Verlauf seit Therapiebeginn
- weitere erfolgte (adjuvante) Therapien

Die histopathologischen Befunde der Biopsie und der Resektion wurden zur Validierung der Daten angefordert.

Jährlich wurde die aktuelle PCa-Nachsorge postalisch bei den PCa-Patienten erfragt. Neben den PCa-spezifischen Verlaufsparemtern des Patienten wurden die PCa-Familienanamnese, sowie weitere Krebserkrankungen der Angehörigen und des Patienten selbst durch den jeweiligen PCa-Patienten aktualisiert. Dem Nachsorgebogen wurde ein jährlich wechselnder Fragebogen aus einem der Begleitprojekte beigefügt. Zur erleichterten Rücksendung für die PCa-Patienten wurden die Nachsorgebögen bereits mit einem frankierten und adressierten Rückumschlag versehen.

2.2 Kollektiv der vorliegenden Analyse

Alle Patienten der vorliegenden, retrospektiven Analyse hatten ein klinisch lokal begrenztes PCa und erhielten eine radikale Prostatovesikulektomie (RP) als Primärtherapie. Anhand der präoperativen klinischen Daten erfolgte eine Einteilung des Kollektivs der vorliegenden Analyse in verschiedene Risikogruppen.

Das Kollektiv der vorliegenden Analyse wurde in folgende **drei** Risikogruppen eingeteilt:

- **LR** Gruppe = Patienten mit einem *low-risk* (englisch, zu deutsch: niedrig Risiko) Prostatakarzinom
- **IR** Gruppe = Patienten mit einem *intermediate-risk* (englisch, zu deutsch: intermediär Risiko) Prostatakarzinom
 - **FIR** Gruppe = Patienten mit einem *favorable-intermediate-risk* (englisch, zu deutsch: vorteilhaftes intermediär Risiko) Prostatakarzinom
 - **UIR** Gruppe = Patienten mit einem *unfavorable-intermediate-risk* (englisch, zu deutsch: vorteilhaftes intermediär Risiko) Prostatakarzinom

Die Einteilung in die Risikogruppen erfolgte gemäß der Leitlinie der „American Urological Association“ (AUA) von 2018, welche auf der ursprünglich von D’Amico etablierten Risikoeinteilung basiert. (Sanda et al. 2018)

In die vorliegende Analyse wurden nur PCa-Patienten eingeschlossen, die anhand der unten genannten Parameter zu einer der drei Risikogruppen (LR, FIR, UIR) zugeordnet werden konnten. PCa-Patienten, die aufgrund abweichender Parameter der *high risk* (englisch, zu deutsch: hoch Risiko) Gruppe zugeordnet wurden, wurden nicht in die vorliegende Analyse aufgenommen.

2.3 Risikostratifizierung des Kollektivs

Anhand des klinischen Tumorstadium, der Höhe des Gleason-Scores im Biopsiepräparat und dem initialen PSA-Wert bei Diagnosestellung wurde die jeweilige Risikogruppe bestimmt.

In die *low-risk* (LR) Gruppe wurden PCa-Patienten mit folgenden Parametern eingeschlossen:

- klinisches Tumorstadium T1c bis T2a, Gleason-Score von $(\leq 3) + (\leq 3) = (\leq 6)$ in der Biopsie, initialer PSA-Wert bei Diagnosestellung < 10 ng/ml

In die *favorable-intermediate-risk* (FIR) Gruppe wurden PCa-Patienten mit folgenden Parametern eingeschlossen:

- klinisches Tumorstadium T1c bis T2a, Gleason Score von $(\leq 3) + (\leq 3) = (\leq 6)$ in der Biopsie, initialer PSA-Wert bei Diagnosestellung zwischen 10 und 20 ng/ml
oder
- klinisches Tumorstadium T1c bis T2a, Gleason Score von $3 + 4 = 7a$ in der Biopsie, initialer PSA-Wert bei Diagnosestellung < 10 ng/ml
oder
- klinisches Tumorstadium T2b bis T2c, Gleason-Score von $(\leq 3) + (\leq 3) = (\leq 6)$ in der Biopsie, initialer PSA-Wert bei Diagnosestellung < 10 ng/ml

In die unfavorable-intermediate-risk (UIR) Gruppe wurden PCa-Patienten mit folgenden Parametern eingeschlossen:

- klinisches Tumorstadium T2b bis T2c, Gleason Score von $3 + 4 = 7a$ in der Biopsie, initialer PSA-Wert bei Diagnosestellung < 10 ng/ml
oder
- klinisches Tumorstadium T1c bis T2c, Gleason Score von $3 + 4 = 7a$ in der Biopsie, initialer PSA-Wert bei Diagnosestellung $10 - 20$ ng/ml
oder
- klinisches Tumorstadium T1c bis T2c, Gleason Score von $4 + 3 = 7b$ in der Biopsie, initialer PSA-Wert bei Diagnosestellung < 20 ng/ml

2.4 Daten der vorliegenden Analyse

In die vorliegende Analyse wurden alle PCa-Patienten mit vollständigen Ersterhebungsbögen und klinischen Daten zu ihrer PCa-Erkrankung sowie mit vollständigen Nachsorgebögen aufgenommen. Alle eingeschlossenen PCa-Patienten entsprachen aufgrund ihrer präoperativen klinischen Parameter einer der drei Risikogruppen. Die Eingabe der Daten erfolgte in die Datenbank des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“. Die relationale Datenbank basiert auf Microsoft Access 4.0. Die folgenden Unterpunkte beschreiben die in die vorliegende Analyse aufgenommenen Parameter im Detail.

2.4.1 Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese

Anhand der Ersterhebungsbögen und den oben genannten Nachsorgebögen wurden die Krebs-Familienanamnese und die Krebs-Eigenanamnese des PCa-Patienten erfasst und in das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ aufgenommen. Folgende Parameter der Krebs-Familienanamnese und der Krebs-Eigenanamnese sind in die vorliegende Analyse eingeflossen:

- PCa-Familienanamnese

Die PCa-Patienten wurden zu ihrer familiären Vorbelastung mit PCa befragt. Für die vorliegende Analyse wurden die PCa-Patienten folgendermaßen eingeteilt:

- keine erstgradige oder hereditäre (PCa-Familienanamnese)
- erstgradig (Angehörige ersten Grades (Vater, Bruder oder Sohn) an PCa erkrankt)
- hereditär

Die Definition hierfür erfolgte nach den von Carter et al. etablierten Johns Hopkins Kriterien. Eine hereditäre PCa-Erkrankung ist durch das Zutreffen von mindestens eines der folgenden Kriterien definiert:

1. Mindestens drei Angehörige der Kernfamilie sind an PCa erkrankt (Vater, Bruder und Patient erkrankt oder zwei Brüder und Patient erkrankt).
2. In drei Generationen in einer Linie (väterlicherseits oder mütterlicherseits) sind Angehörige an PCa erkrankt (z.B. Großvater mütterlicherseits, Onkel mütterlicherseits und Patient erkrankt oder Großvater väterlicherseits, Vater und Patient erkrankt).
3. Mindestens ein Angehöriger ersten Grades und der Patient selbst sind in jungem Alter (≤ 55 Jahre) an PCa erkrankt. (Carter et al. 1993)

- Letale PCa-Familienanamnese

Eine letale PCa-Familienanamnese wurde folgendermaßen definiert: mindestens ein Angehöriger ersten Grades (Vater, Bruder oder Sohn) ist an

PCa verstorben. Für die vorliegende Analyse wurde die letale PCa-Familienanamnese dichotomisiert in:

- ja
- nein

- Andere Krebserkrankungen in der Familienanamnese

Weitere Krebserkrankungen in der Familienanamnese wurden sowohl für männliche als auch für weibliche Familienangehörige durch die Fragebögen abgefragt. Es wurde die Krebserkrankung inklusive der Krebsentität bzw. das Versterben durch die Krebserkrankung erfasst. Für die vorliegende Analyse wurde die Krebsentität bzw. das Versterben durch die Krebserkrankung nicht berücksichtigt. Andere Krebserkrankungen in der Familienanamnese wurden dichotomisiert in:

- ja
- nein

- Sekundäre Krebserkrankungen

Die PCa-Patienten wurde nach weiteren Krebserkrankungen, die bei ihnen vor oder nach der Diagnose des PCa festgestellt wurden, befragt. Für die vorliegende Analyse wurde zwischen keiner Krebserkrankung, einer nicht-urologischen und einer urologischen Krebserkrankung unterschieden:

- keine
- urologische Krebserkrankung
- nicht-urologische Krebserkrankung

2.4.2 Präoperative klinische Parameter

Anhand der Ersterhebungsbögen wurden die präoperativen klinischen Parameter der PCa-Patienten erfasst und in das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ aufgenommen. Für die Einteilung in die verschiedenen Risikogruppen wurde das klinische Tumorstadium berücksichtigt, das mittels der Digitorektalen Untersuchung und der Stanzzyylinder der Prostatabiopsie definiert wurde. Außerdem wurden der PSA-Wert bei Diagnosestellung und der Gleason-Score in der Biopsie zur Einteilung in die Risikogruppen berücksichtigt (siehe 2.3). Folgende präoperative klinische Parameter sind in die vorliegende Analyse eingeflossen:

- PSA-Wert bei Diagnose (in ng/ml)

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) wird androgenabhängig in der Prostata gebildet und ist für dieses Organ spezifisch. Das PSA ist eine Serinprotease, die durch die Spaltung des Proteins Semenogelin-1 der Verflüssigung des Ejakulats dient. Im Blutserum kann die Gesamtkonzentration des PSA bestimmt werden. Bei einer benignen Prostatahyperplasie oder malignen Neoplasie, einer Entzündung der Prostata oder nach Manipulation durch z.B. eine Digitorektale Untersuchung, Geschlechtsverkehr oder Radsport kann der PSA-Wert im Blut erhöht sein. Bei einem PCa wird durch den vermehrten Zellumbau und Zellzerfall mehr PSA in die Blutbahn abgegeben. Die Höhe des PSA-Werts bei Diagnosestellung gilt als wichtiger Prognosefaktor für den klinischen Verlauf einer PCa-Erkrankung. Für die vorliegende Analyse wurde der PSA-Wert bei Diagnosestellung in die folgenden drei Gruppen unterteilt:

- ≤ 4 ng/ml
- > 4 bis < 10 ng/ml
- ≥ 10 bis < 20 ng/ml

- Digitorektale Untersuchung

Eine suspekta Digitorektale Untersuchung kann auf ein Prostatakarzinom hinweisen. In die vorliegende Analyse wurde zwischen einer nicht suspekten und einer suspekten Digitorektalen Untersuchung unterschieden:

- nicht suspekt
- suspekt

- Klinisches Tumorstadium

Zur Beurteilung der Ausbreitung eines malignen Tumors wird dieser anhand des Tumorstadiums (T), des Lymphknotenstatus (N), der Fernmetastasierung (M) und des chirurgischen Resektionsrands (R) klassifiziert. Anhand des Befunds aus der Prostatabiopsie und der Digitorektalen Untersuchung erfolgte die Einstufung in das präoperative klinische Tumorstadium (cTx), das in der seit 2002 geltenden „Union internationale contre la cancer“ (UICC) TNM Klassifikation angegeben wurde (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 UICC TNM Klassifikation: Tumorstadien des Prostatakarzinoms (von 2002)

T-Stadium	Beschreibung
T0	Kein Tumor nachweisbar
T1	Tumor radiologisch nicht nachweisbar, nicht tastsuspekt
T1a	Zufällig in entferntem Gewebe entdeckt, ≤ 5 % des Gewebes
T1b	Zufällig in entferntem Gewebe entdeckt, > 5 % des Gewebes
T1c	Durch Biopsie diagnostiziert
T2	Tumor ist auf die Prostata begrenzt, tastsuspekt
T2a	≤ 50 % eines Lappens befallen
T2b	> 50 % eines Lappens befallen
T2c	Beide Lappen befallen
T3	Tumor überschreitet die Prostatakapsel
T3a	Ein- oder Beidseitig
T3b	Invasion in die Samenbläschen
T4	Invasion in weitere Nachbarstrukturen

- Gleason-Score in der Biopsie

Der Gleason-Score wurde ursprünglich 1966 vom amerikanischen Pathologen Dr. Donald Gleason entwickelt und beurteilt die Differenzierung der Drüsenzellmorphologie in einem PCa. Dr. Gleason etablierte eine Einteilung der Entartungsmuster in Gleason 1–5. Je höher der Gleasongrad, desto schwerwiegender ist das Entartungsmuster. Der Gleason-Score im Prostatabiopsiepräparat ergibt sich durch die Addition des häufigsten Entartungsmusters und des am schwersten entarteten Musters. Für die Einteilung in die Risikogruppen wurde der Gleason-Score aus der Biopsie berücksichtigt. Für die vorliegende Analyse wurden die folgenden drei Gruppen definiert:

- ≤ 6 ((≤3) + (≤3))
- 7a (3 + 4)
- 7b (4 + 3)

2.4.3 Operative klinische Parameter

Anhand der Ersterhebungsbögen wurden die operativen klinischen Parameter des PCa-Patienten erfasst und in das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ aufgenommen. Folgende operative klinische Parameter sind in die vorliegende Analyse eingeflossen:

- Alter bei RP (in Jahren)

Das Alter bei der Operation wurde aus dem Geburtsdatum und dem Datum der radikalen Prostatektomie berechnet und für die vorliegende Analyse in die folgenden drei Gruppen eingeteilt:

- ≤ 55 Jahre
- > 55 bis ≤ 65 Jahre
- > 65 Jahre

- Tumorstadium nach RP

Anhand des Prostatektomiepräparats erfolgte die Einstufung in das pathologische Tumorstadium (pTx), das in der seit 2002 geltenden „Union internationale contre la cancer“ (UICC) TNM Klassifikation angegeben wurde (siehe 2.4.2, Tabelle 1). Für die vorliegende Analyse erfolgte eine Einteilung des pathologischen Tumorstadiums in zwei Gruppen:

- \leq pT2c
- \geq pT3a

PCa-Patienten, die bereits vor 2002 eine RP mit histopathologischer Beurteilung erhielten, wurden nach der seit 2002 geltenden UICC TNM Klassifikation eingestuft. Folglich konnte eine einheitliche Klassifikation für alle PCa-Patienten angewandt werden, wodurch die Vergleichbarkeit zwischen den histopathologischen Daten der einzelnen Patienten gegeben war.

- Lymphknotenstatus nach RP

Im Zuge der RP wurden die regionären Lymphknoten mitentfernt und untersucht, um eine mögliche Metastasierung des PCa in die Lymphknoten zu beurteilen. Ein regionärer Lymphknoten ohne mikroskopischen Nachweis von Tumorzellen wurde mit pN0 angegeben, ein Tumorbefall der regionären Lymphknoten wurde mit pN1 angegeben:

- pN0
- pN1

- Chirurgischer Resektionsrand

Bei einer vollständigen Resektion des Tumors waren mikroskopisch keine Tumorzellen am Resektionsrand nachweisbar. Eine vollständige Resektion

des Primärtumors wurde mit Resektionsrand R0 angegeben, ein Restbefall mit Tumorzellen am Resektionsrand wurde mit R1 angegeben:

- R0
- R1

- Gleason-Score bei RP

In einem Prostatektomiepräparat hingegen wird der Gleason-Score aus dem häufigsten und dem zweithäufigsten Entartungsmuster berechnet (siehe auch 2.4.2). Für die vorliegende Analyse wurde der postoperative Gleason-Score folgendermaßen unterteilt:

- ≤ 6
- 7
- 7a (3 + 4)
- 7b (4 + 3)
- 8 – 10

Für die vorliegende Analyse wurden die PCa-Patienten mit der Angabe Gleason-Score 7 ohne Unterteilung in a (3 + 4) oder b (4 + 3) gesondert betrachtet.

2.4.4 Postoperative klinische Parameter

Anhand der Ersterhebungsbögen wurden die postoperativen klinischen Parameter des PCa-Patienten erfasst und in das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ aufgenommen. Folgende postoperative klinische Parameter sind in die vorliegende Analyse eingeflossen:

- Adjuvante Strahlentherapie

Zusätzlich zu der erfolgten RP wurde eine adjuvante Strahlentherapie zur Behandlung des PCa eingeleitet:

- ja
- nein

- Adjuvante Hormontherapie

Zusätzlich zu der erfolgten RP wurde eine adjuvante Hormontherapie zur Behandlung des PCa eingeleitet:

- ja
- nein

- Postoperatives Upgrading

Das postoperative Upgrading (engl. für Graduierung) wurde als ein histopathologischer Gleason-Score von $4 + 3 = 7b$ nach RP definiert. Für diesen Parameter wurde der präoperative Gleason Score aus der Biopsie mit dem postoperativen Gleason Score verglichen. Für die vorliegende Analyse wurde das postoperative Upgrading unterteilt in:

- ja
- nein

- Postoperatives Upstaging

Das postoperative Upstaging (engl. für Stadieneinteilung) wurde als ein pathologisches Tumorstadium pT3 bis pT4 oder ein Lymphknotenbefall (pN1) nach RP definiert. Für diesen Parameter wurden das präoperative klinische Tumorstadium mit dem postoperativen pathologischen Tumorstadium verglichen. Für die vorliegende Analyse wurde das postoperative Upstaging unterteilt in:

- ja
- nein

2.5 Zielparameter

Die Zielparameter Biochemisch rezidivfreies, Karzinomspezifisches und Gesamtüberleben wurden in den drei Risikogruppen LR, FIR und UIR zu unterschiedlichen Zeitpunkten (5, 10, 15 und 20 Jahre nach RP) bestimmt und mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

2.5.1 Biochemisch rezidivfreies Überleben

Durch die Entfernung der Prostata in der RP werden das lokal begrenzte PCa und die PSA-produzierenden Zellen entfernt. Im Idealfall sinkt der PSA-Wert im Blut

innerhalb von sechs Wochen nach Operation unter die Nachweisgrenze. Kommt es zu einem biochemischen Wiederanstieg dieses Wertes im Verlauf und somit möglicherweise zu einem lokalen oder systemischen Rezidiv der Tumorerkrankung, spricht man von einem biochemischen Rezidiv. Das biochemische Rezidiv (BCR) wurde für die vorliegende Analyse mit einem Anstieg des PSA-Werts auf $> 0,2$ ng/ml nach einer erfolgten RP definiert.

In der deutschen Leitlinie wird PCa-Patienten nach einer RP nach 12 Wochen eine PSA-Wert-Kontrolle empfohlen. In den ersten beiden Jahren nach RP erfolgt eine engmaschige Kontrolle des PSA-Werts alle drei Monate. Im dritten und vierten Jahr nach RP wird der PSA-Wert halbjährlich kontrolliert. Ab dem fünften postoperativen Jahr erfolgt bei anhaltender Symptombefreiheit eine jährliche PSA-Wert-Kontrolle. (Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Mit dem Zielparamester Biochemisch rezidivfreies Überleben wurde die Zeit ab RP bis zum Auftreten eines BCR definiert. Das Datum der auffälligen Nachsorge entsprach dem Zeitpunkt des BCR. Die PCa-Patienten wurden in den Nachsorgebögen jährlich nach dem Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung und der Höhe des PSA-Werts befragt.

2.5.2 Karzinomspezifisches Überleben

Als Karzinomspezifisches Überleben wurde die Zeit von der RP bis zum Tod des Patienten infolge des PCa definiert. Dies bedeutete, dass der PCa-Patient eine metastasierte Erkrankung trotz RP während des Beobachtungszeitraums entwickelte und infolge der systemischen Auswirkungen des PCa verstarb. Hierbei wurden alle Patienten, die nicht infolge eines PCa verstarben, zensiert.

2.5.3 Gesamtüberleben

Als Gesamtüberleben wurde die Zeit von der RP bis zum Tod des Patienten unabhängig von seiner Todesursache definiert. Der Zielparamester erfasste die gesamte Lebenszeit ab RP bis zum Sterbezeitpunkt des PCa-Patienten. Die Angaben zu Sterbedatum und -ursache wurden durch die Angehörigen des PCa-Patienten gemacht.

2.6 Statistische Auswertung

Das Kollektiv der vorliegenden Analyse wurde mit absoluter (n) und relativer (%) Häufigkeit bzw. Mittelwert und Standardabweichung (SD) sowie Median und Interquartilsabstand (IQR) deskriptiv beschrieben. Zum Vergleich der Risikogruppen LR, FIR und UIR wurde für kategoriale Parameter ein Chi-Quadrat Test und für kontinuierliche Parameter ein Kruskal-Wallis Tests angewandt.

Das Biochemisch rezidivfreie, das Karzinomspezifische und das Gesamtüberleben wurden nach 5, 10, 15 und 20 Jahren mit einem 95 % Konfidenzintervall für die verschiedenen Risikogruppen berechnet und verglichen. In Kaplan-Meier-Kurven wurden die Ergebnisse grafisch dargestellt.

Prädiktoren für das Überleben wurden anhand univariater Cox Regression untersucht. Zusätzlich wurde eine multivariate Cox-Regression mit einer Rückwärtselimination (Selektionslevel 5 %) durchgeführt, um den Effekt der unterschiedlichen Risikogruppen unter gleichzeitiger Adjustierung für unabhängige Einflussfaktoren zu analysieren.

Die Hazard-Ratios mit 95 % Konfidenzintervall und zweiseitigen p-Werten wurden berechnet, um die Unterschiede der Überlebenszeiten darzulegen. Das Signifikanzniveau für alle statistischen Tests wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software SAS (Statistical Analysis Systems) in der Version 9.4.

3 Ergebnisse

In die vorliegende Analyse konnten 5 693 Prostatakarzinom (PCa)-Patienten mit radikaler Prostatovesikulektomie (RP) als Primärtherapie im Zeitraum von 1994 bis 2019 eingeschlossen werden. Im Mittel waren die PCa-Patienten bei RP 64,4 Jahre alt (SD = 6,7) und hatten einen Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Wert bei PCa-Diagnose von 7,5 ng/ml (SD = 3,7). Die PCa-Patienten wurden anhand ihrer präoperativen klinischen Daten in Risikogruppen eingeteilt. 2 607 PCa-Patienten wurden der *low-risk* (LR) Gruppe zugeordnet. Bei 1 484 PCa-Patienten trafen die Kriterien der *favorable-intermediate-risk* (FIR) Gruppe zu. Der *unfavorable-intermediate-risk* (UIR) Gruppe konnten 1 602 PCa-Patienten zugeordnet werden. (siehe Tabelle 3)

3.1 Beschreibung des Kollektivs

Die Daten wurden anhand der Ersterhebungs- und Nachsorgebögen erhoben. Der Nachsorgezeitraum lag im Median bei 9,30 Jahre. Die maximale Beobachtungszeit war bei 23,97 Jahren.

3.1.1 Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese im Gesamtkollektiv

Anhand ihrer Angaben zur Familienanamnese konnten 6,4 % der PCa-Patienten den Kriterien eines hereditären PCa zugeordnet werden. 18,3 % der PCa-Patienten wiesen eine erstgradige PCa-Familienanamnese auf. Bei insgesamt 195 (3,4 %) PCa-Patienten wies die Familienanamnese ein letales PCa auf. (Definitionen siehe 2.4.1) (siehe Tabelle 2)

Knapp die Hälfte der PCa-Patienten gab andere Krebserkrankungen in der Familienanamnese an. Eine sekundäre Krebserkrankung wiesen 12,2 % der PCa-Patienten in der Anamnese auf, davon hatten 3,2 % eine weitere urologische und 9,0 % eine weitere nicht-urologische Krebserkrankung. Keiner der PCa-Patienten hatte sowohl eine weitere urologische Krebserkrankung als auch eine weitere nicht-urologische Krebserkrankung. (siehe Tabelle 2)

Tabelle 2 Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese im Gesamtkollektiv

Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese	n	(%)
PCa-Familienanamnese		
keine erstgradige oder hereditäre	4 287	(75,3)
erstgradig	1 044	(18,3)
hereditär	362	(6,4)
Letale PCa-Familienanamnese		
ja	195	(3,4)
nein	5 498	(96,6)
Andere Krebserkrankungen in der Familienanamnese		
ja	2 785	(48,9)
nein	2 907	(51,1)
Sekundäre Krebserkrankungen		
keine	4 997	(87,8)
urologische Krebserkrankung	185	(3,2)
nicht-urologische Krebserkrankung	511	(9,0)

3.1.2 Präoperative klinische Parameter im Gesamtkollektiv

Anhand der präoperativen klinischen Parameter konnten 45,8 % der PCa-Patienten der LR Gruppe zugeordnet werden. Auf insgesamt 26,1 % der PCa-Patienten trafen die Kriterien der FIR Gruppe zu. Der UIR Gruppe wurden 28,1 % der PCa-Patienten zugeordnet. (Definition siehe 2.3) (siehe Tabelle 3)

Zwei Drittel der PCa-Patienten (67,3 %) hatte einen PSA-Wert bei Diagnose von > 4 bis < 10 ng/ml. Ein Drittel der PCa-Patienten hatte einen suspekten Tastbefund in der Digitorektalen Untersuchung (DRU), welcher einem klinischen Tumorstadium von \geq cT2 entspricht. (siehe Tabelle 3)

Tabelle 3 Präoperative klinische Parameter im Gesamtkollektiv

Präoperative klinische Parameter	n	(%)
Risikostratifizierung		
<i>LR (low-risk)</i>	2 607	(45,8)
<i>FIR (favorable-intermediate-risk)</i>	1 484	(26,1)
<i>UIR (unfavorable-intermediate-risk)</i>	1 602	(28,1)
PSA-Wert bei Diagnose		
\leq 4 ng/ml	618	(10,9)
> 4 bis < 10 ng/ml	3 831	(67,3)
\geq 10 bis < 20 ng/ml	1 237	(21,8)
Digitorektale Untersuchung		
nicht suspekt	3 781	(66,4)
suspekt	1 912	(33,6)

3.1.3 Operative klinische Parameter im Gesamtkollektiv

Eine deutliche Mehrheit der PCa-Patienten (91,0 %) war zum Zeitpunkt der RP über 55 Jahre alt. Die Hälfte der PCa-Patienten war über 65 Jahre alt. Knapp 80 % der PC-Patienten hatte ein Tumorstadium von \leq pT2c nach der RP. 691 PCa-Patienten (12,5 %) hatten einen Gleason-Score von 7b (3 + 4) bei RP, bei 232 PCa-Patienten (4,2 %) wurde das Prostatektomiepräparat mit einem Gleason-Score von 8 - 10 bewertet. (siehe Tabelle 4)

Tabelle 4 Operative klinische Parameter im Gesamtkollektiv

Operative klinische Parameter	n	(%)
Alter bei RP		
≤ 55 Jahre	510	(9,0)
> 55 bis ≤ 65 Jahre	2 329	(40,9)
> 65 Jahre	2 854	(50,1)
Tumorstadium nach RP		
≤ pT2c	4 508	(79,2)
≥ pT3a	1 185	(20,8)
Lymphknotenstatus nach RP		
pN0	5 486	(96,4)
pN1	202	(3,6)
Chirurgischer Resektionsrand		
R0	3 710	(86,1)
R1	597	(13,9)
Gleason-Score bei RP		
≤ 6	2 485	(44,9)
7	211	(3,8)
7a (3 + 4)	1 920	(34,7)
7b (4 + 3)	691	(12,5)
8 - 10	232	(4,2)

3.1.4 Postoperative klinische Parameter im Gesamtkollektiv

Zusätzlich zur RP erhielten 289 PCa-Patienten eine adjuvante Strahlentherapie, 231 PCa-Patienten erhielten eine adjuvante Hormontherapie. Bei 18,8 % der PCa-Patienten konnte ein postoperatives Upgrading festgestellt werden. Ein postoperatives Upstaging wurde bei 21,7 % der PCa-Patienten beobachtet. (siehe Tabelle 5)

Tabelle 5 Postoperative klinische Parameter im Gesamtkollektiv

Postoperative klinische Parameter	n	(%)
Adjuvante Strahlentherapie		
ja	289	(5,1)
nein	5 404	(94,9)
Adjuvante Hormontherapie		
ja	231	(4,1)
nein	5 462	(95,9)
Postoperatives Upgrading		
ja	1 042	(18,8)
nein	4 516	(81,3)
Postoperatives Upstaging		
ja	1 234	(21,7)
nein	4 459	(78,3)

3.2 Vergleich der Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese und der präoperativen, operativen und postoperativen klinischen Parameter in den drei Risikogruppen

Den Kriterien eines hereditären PCa in der Familienanamnese entsprachen LR PCa-Patienten (8,1 %) häufiger als FIR (5,0 %) oder UIR PCa-Patienten (4,7 %). Andere Krebserkrankungen in der Familienanamnese wurden in allen drei Risikogruppen in etwa der Hälfte aller Fälle angegeben. Der PSA-Wert bei Diagnose betrug im Median in der FIR Gruppe 8,5 ng/ml und in der UIR Gruppe 8,1 ng/ml. In der LR Gruppe war der PSA-Wert bei Diagnose mit 5,8 ng/ml deutlich niedriger ($p < 0,001$). (siehe Tabelle 6)

Die PCa-Patienten aus der UIR Gruppe (66,2 Jahre) waren im Median etwas älter als die PCa-Patienten aus der LR Gruppe (64,6 Jahre). Die PCa-Patienten aus der FIR Gruppe lagen im Median dazwischen. Mindestens ein befallener Lymphknoten nach RP (pN1) wiesen mit 8,8 % am häufigsten PCa-Patienten in der UIR Gruppe auf. Ebenso war ein positiver Resektionsrand (R1) am häufigsten in der UIR Gruppe (19,6 %) zu beobachten. In der LR Gruppe hatten 1,9 % der PCa-Patienten und in der FIR Gruppe 3,3 % der PCa-Patienten einen Gleason-Score von ≥ 8 nach RP. In der UIR Gruppe hatten mit anteilig 8,6 % der PCa-Patienten am häufigsten einen Gleason-Score von ≥ 8 nach RP. (siehe Tabelle 6)

Adjuvante Strahlen- oder Hormontherapie wurden anteilig am häufigsten bei UIR PCa-Patienten angewandt, am zweithäufigsten in der FIR Gruppe. Postoperatives Upgrading wurde bei FIR PCa-Patienten (12,8 %) häufiger beobachtet als bei LR PCa-Patienten (7,2 %). Postoperatives Upstaging war in ungünstigeren Risikogruppen häufiger. In der LR Gruppe wurde bei 12,0 %, in der FIR Gruppe bei

19,8 % und in der UIR Gruppe bei 39,1 % der PCa-Patienten ein postoperatives Upstaging beobachtet ($p < 0,001$). (siehe Tabelle 6)

Tabelle 6 Vergleich der Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese und der präoperativen, operativen und postoperativen klinischen Parameter in den drei Risikogruppen

Parameter	LR	FIR	UIR	p-Wert
Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese				
PCa-Familienanamnese, n (%)				<0,001
keine erstgradige oder hereditäre	1 931 (74,1)	1 126 (75,9)	1 230 (76,8)	
erstgradig	465 (17,8)	283 (19,1)	296 (18,5)	
hereditär	211 (8,1)	75 (5,0)	76 (4,7)	
Letale PCa-Familienanamnese, n (%)	104 (4,0)	53 (3,6)	38 (2,4)	0,020
Andere Krebserkrankungen in der Familienanamnese, n (%)	1 323 (50,8)	704 (47,5)	758 (47,3)	0,041
Sekundäre urologische Krebserkrankungen, n (%)	83 (3,2)	56 (3,8)	46 (2,9)	0,357
Sekundäre nicht-urologische Krebserkrankungen, n (%)	264 (10,1)	123 (8,3)	124 (7,7)	0,018
Präoperative klinische Parameter				
PSA-Wert bei Diagnose in ng/ml, Median (IQR)	5,8 (2,8)	8,5 (6,2)	8,1 (4,3)	<0,001
Digitorektale Untersuchung suspekt, n (%)	569 (21,8)	304 (20,5)	1 039 (64,9)	<0,001
Operative klinische Parameter				
Alter bei RP in Jahren, Median (IQR)	64,6 (8,4)	65,0 (9,0)	66,2 (8,7)	<0,001
Tumorstadium nach RP, n (%)				<0,001
≤ pT2c	2 304 (88,4)	1 205 (81,2)	999 (62,4)	
≥ pT3a	303 (11,6)	279 (18,8)	603 (37,6)	
Lymphknotenstatus nach RP, n (%)				<0,001
pN0	2 582 (99,2)	1 443 (97,3)	1 461 (91,2)	
pN1	21 (0,8)	40 (2,7)	141 (8,8)	
Chirurgischer Resektionsrand, n (%)				<0,001
R0	1 631 (88,8)	1 020 (88,4)	1 059 (80,4)	
R1	205 (11,2)	134 (11,6)	258 (19,6)	
Gleason-Score bei RP, n (%)				<0,001
≤ 6	1 783 (70,6)	543 (37,7)	159 (10,1)	
7	86 (3,4)	34 (2,4)	91 (5,8)	
7a (3 + 4)	512 (20,3)	693 (48,1)	715 (45,5)	
7b (4 + 3)	96 (3,8)	124 (8,6)	471 (30,0)	
8 - 10	49 (1,9)	48 (3,3)	135 (8,6)	
Postoperative klinische Parameter				
Adjuvante Strahlentherapie, n (%)	89 (3,4)	69 (4,7)	131 (8,2)	<0,001
Adjuvante Hormontherapie, n (%)	53 (2,0)	54 (3,6)	124 (7,7)	<0,001
Postoperatives Upgrading, n (%)	183 (7,2)	185 (12,8)	- (0)	<0,001
Postoperatives Upstaging, n (%)	313 (12,0)	294 (19,8)	627 (39,1)	<0,001

(adaptiert an (Meissner et al. 2021))

3.3 Prädiktoren für die Zielparameter Biochemisch rezidivfreies, Karzinomspezifisches und Gesamtüberleben

Als Zielparameter wurden das Biochemisch rezidivfreie, das Karzinomspezifische und das Gesamtüberleben festgelegt. Durch univariate und multivariate Cox Regressionen wurden mögliche Assoziationen und Prädiktoren für die Zielparameter identifiziert.

3.3.1 Prädiktoren für das Biochemisch rezidivfreie Überleben im Gesamtkollektiv

Zwischen dem Biochemisch rezidivfreien Überleben und der Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese zeigten sich keine signifikanten Assoziationen (siehe Tabelle 7).

Mit einem schlechteren Biochemisch rezidivfreien Überleben waren alle ungünstigeren präoperativen, operativen und postoperativen Parameter in der univariaten Cox Regression assoziiert. Ebenso hatte die FIR und die UIR Gruppe im Vergleich zur LR Gruppe ein höheres Risiko für ein biochemisches Rezidiv (BCR). In der multivariaten Cox Regression war die FIR Gruppe (HR = 1,07) kein Prädiktor für ein BCR, die Zuteilung zu der UIR Gruppe (HR = 1,49) zeigte ein höheres Risiko für das Auftreten eines BCR ($p < 0,001$). In der multivariaten Cox Regression zeigte sich ein höherer PSA-Wert als Prädiktor für ein schlechteres Biochemisch rezidivfreies Überleben ($p < 0,001$). (siehe Tabelle 7)

Ungünstige operative klinische Parameter (Tumorstadium \geq pT3a, positiver Lymphknotenstatus (pN1), positiver Resektionsrand (R0), Gleason-Score von > 6 bei RP) waren Prädiktoren für ein schlechteres Biochemisch rezidivfreies Überleben (alle $p < 0,001$). PCa-Patienten mit mindestens einem befallenen Lymphknoten nach RP (HR = 2,04), einem Tumorstadium nach RP \geq pT3a (HR = 1,99) oder einem Gleason-Score von 8 - 10 bei RP (HR = 2,01) hatten ein 2-fach höheres Risiko für ein BCR. (siehe Tabelle 7)

Eine adjuvante Strahlentherapie (HR = 0,66) war in der multivariaten Cox Regression mit einem geringeren Risiko für ein BCR assoziiert (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 Prädiktoren für das Biochemisch rezidivfreie Überleben im Gesamtkollektiv

Parameter	Univariate Cox-Regression			Multivariate Cox-Regression		
	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert
Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese						
PCa-Familienanamnese (Ref: keine erstgradige oder hereditäre)			0,532			
erstgradig	1,04	[0,87; 1,25]				
hereditär	1,16	[0,89; 1,52]				
Letale Familienanamnese (Ref: nein)			0,290			
ja	0,81	[0,55; 1,19]				
Andere Krebserkrankungen in der Familienanamnese (Ref: nein)			0,783			
ja	0,98	[0,85; 1,13]				
Sekundäre urologische Krebserkrankung (Ref: keine)			0,403			
ja	0,84	[0,55; 1,28]				
Sekundäre nicht-urologische Krebserkrankung (Ref: keine)			0,500			
ja	0,92	[0,72; 1,18]				
Präoperative klinische Parameter						
Risikostratifizierung (Ref: LR PCa)			<0,001			<0,001
FIR PCa	1,42	[1,17; 1,71]		1,07	[0,87; 1,32]	
UIR PCa	2,83	[2,40; 3,32]		1,49	[1,20; 1,85]	
PSA-Wert bei Diagnose in ng/ml			<0,001			<0,001
kontinuierlich	1,09	[1,08; 1,11]		1,04	[1,02; 1,06]	
Digitorektale Untersuchung (Ref: nicht suspekt)			<0,001			
suspekt	1,39	[1,21; 1,60]				
Operative klinische Parameter						
Alter bei RP in Jahren			0,024			
kontinuierlich	1,01	[1,01; 1,02]				
Tumorstadium nach RP (Ref: ≤ pT2c)			<0,001			<0,001
≥ pT3a	3,20	[2,77; 3,69]		1,99	[1,68; 2,36]	
Lymphknotenstatus nach RP (Ref: pN0)			<0,001			<0,001
pN1	4,74	[3,73; 6,02]		2,04	[1,53; 2,72]	
Chirurgischer Resektionsrand (Ref: R0)			<0,001			<0,001
R1	2,54	[2,16; 2,98]		1,69	[1,39; 2,05]	
Gleason-Score (Ref: ≤ 6)			<0,001			<0,001
7	2,39	[1,72; 3,31]		1,78	[1,27; 2,49]	
7a (3 + 4)	1,87	[1,58; 2,23]		1,35	[1,12; 1,64]	
7b (4 + 3)	3,40	[2,75; 4,19]		1,85	[1,46; 2,36]	
8 - 10	4,31	[3,35; 5,56]		2,01	[1,50; 2,70]	
Postoperative klinische Parameter						
Adjuvante Strahlentherapie (Ref: nein)			<0,001			0,004
ja	2,06	[1,62; 2,62]		0,66	[0,50; 0,88]	
Adjuvante Hormontherapie (Ref: nein)			<0,001			
ja	2,60	[2,00; 3,36]				

(adaptiert an (Meissner et al. 2021))

3.3.2 Prädiktoren für das Karzinomspezifische Überleben im Gesamtkollektiv

Zwischen dem Karzinomspezifischen Überleben und der Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese zeigten sich keine signifikanten Assoziationen (siehe Tabelle 8).

In der univariaten Cox Regression waren alle ungünstigeren präoperativen, operativen und postoperativen Parameter mit einem schlechteren Karzinomspezifischen Überleben assoziiert. Die UIR Gruppe (HR = 4,69) war in der univariaten Cox Regression mit einem schlechteren Karzinomspezifischen Überleben assoziiert, in der multivariaten Cox Regression wurde diese Assoziation nicht bestätigt. In der multivariaten Cox Regression zeigte sich, dass ein höherer PSA-Wert bei Diagnose (HR = 1,09) mit einem höheren Risiko an PCa zu versterben einhergeht. (siehe Tabelle 8)

Ebenso zeigte sich, dass ein organüberschreitendes Tumorstadium von \geq pT3a und ein positiver Resektionsrand (R1) mit einem höheren Risiko an PCa zu versterben assoziiert ist. Für den Gleason-Score bei RP konnte folgende Aussage getroffen werden: Je höher der Gleason-Score im Prostatektomiepräparat bewertet wurde, desto größer war das entsprechende Hazard Ratio für das Karzinomspezifische Überleben und das Risiko an PCa zu versterben ($p < 0,001$). (siehe Tabelle 8)

Eine adjuvante Strahlen- oder Hormontherapie war in der univariaten Cox Regression mit einem höheren Risiko an PCa zu versterben assoziiert ($p = 0,033$ bzw. $p < 0,001$) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 Prädiktoren für das Karzinomspezifische Überleben im Gesamtkollektiv

Parameter	Univariate Cox-Regression			Multivariate Cox-Regression		
	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert
Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese						
PCa-Familienanamnese (Ref: keine erstgradige oder hereditäre)			0,599			
erstgradig	0,77	[0,38; 1,58]				
hereditär	1,31	[0,56; 3,07]				
Letale Familienanamnese (Ref: nein)			0,976			
ja	0,98	[0,31; 3,14]				
Andere Krebserkrankungen in der Familienanamnese (Ref: nein)			0,636			
ja	0,89	[0,53; 1,47]				
Sekundäre urologische Krebserkrankung (Ref: keine)			0,444			
ja	0,46	[0,06; 3,34]				
Sekundäre nicht-urologische Krebserkrankung (Ref: keine)			0,890			
ja	0,94	[0,41; 2,19]				
Präoperative klinische Parameter						
Risikostratifizierung (Ref: LR PCa)			<0,001			
FIR PCa	1,62	[0,76; 3,42]				
UIR PCa	4,69	[2,57; 8,58]				
PSA-Wert bei Diagnose in ng/ml			<0,001			0,007
kontinuierlich	1,16	[1,10; 1,22]		1,09	[1,03; 1,17]	
Digitorektale Untersuchung (Ref: nicht suspekt)			<0,001			
suspekt	2,63	[1,57; 4,41]				
Operative klinische Parameter						
Alter bei RP in Jahren			0,003			
kontinuierlich	1,07	[1,02; 1,12]				
Tumorstadium nach RP (Ref: ≤ pT2c)			<0,001			0,001
≥ pT3a	7,07	[4,18; 11,96]		2,80	[1,50; 5,22]	
Lymphknotenstatus nach RP (Ref: pN0)			<0,001			
pN1	7,80	[3,95; 15,41]				
Chirurgischer Resektionsrand (Ref: R0)			<0,001			0,024
R1	3,81	[2,25; 6,45]		2,01	[1,09; 3,69]	
Gleason-Score (Ref: ≤ 6)			<0,001			<0,001
7	3,88	[1,05; 14,34]		2,33	[0,61; 8,97]	
7a (3 + 4)	4,41	[2,00; 9,72]		3,09	[1,33; 7,16]	
7b (4 + 3)	7,28	[2,88; 18,45]		3,95	[1,44; 10,84]	
8 - 10	24,41	[11,03; 54,02]		10,90	[4,37; 27,20]	
Postoperative klinische Parameter						
Adjuvante Strahlentherapie (Ref: nein)			0,033			
ja	2,35	[1,07; 5,18]				
Adjuvante Hormontherapie (Ref: nein)			<0,001			
ja	5,06	[2,57; 9,99]				

(adaptiert an (Meissner et al. 2021))

3.3.3 Prädiktoren für das Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv

Den Kriterien einer positiven PCa-Familienanamnese (erstgradig oder hereditär) zu entsprechen war nicht mit einem höheren Risiko zu versterben assoziiert ($p = 0,075$). PCa-Patienten mit einer letalen PCa-Familienanamnese hatten in der univariaten Cox Regression ein geringeres Risiko zu versterben als Patienten ohne letale PCa-Familienanamnese ($HR = 0,50$). Eine weitere sekundäre nicht-urologische Krebserkrankung ($HR = 2,66$) war in der multivariaten Cox-Regression mit einem höheren Risiko zu versterben assoziiert. (siehe Tabelle 9)

Ebenso hatten PCa-Patienten mit höheren PSA-Werte bei Diagnose ein höheres Risiko zu versterben als Patienten mit niedrigen PSA-Werten ($p = 0,048$). PCa-Patienten mit einer Zuteilung zur UIR Gruppe ($HR = 1,04$) hatten ein höheres Risiko zu versterben als PCa-Patienten in der LR Gruppe in der univariaten Cox-Regression. PCa-Patienten in der FIR Gruppe ($HR = 0,94$ bzw. $HR = 0,65$) hatten sogar ein niedrigeres Risiko zu versterben als PCa-Patienten in der LR Gruppe. (siehe Tabelle 9)

Ein höheres Alter bei RP ($HR = 1,10$) ging mit einem höheren Risiko zu versterben einher. Ein Gleason-Score von 8 – 10 bei RP erhöhte das Risiko zu versterben um mehr als das Doppelte ($HR = 2,11$) im Vergleich zu einem Gleason-Score von ≤ 6 bei RP. (siehe Tabelle 9)

Eine adjuvante Hormontherapie war in der univariaten Cox Regression mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ($p < 0,001$). (siehe Tabelle 9)

Tabelle 9 Prädiktoren für das Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv

Parameter	Univariate Cox-Regression			Multivariate Cox-Regression		
	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert
Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese						
PCa-Familienanamnese (Ref: keine erstgradige oder hereditäre)			0,075			
erstgradig	0,83	[0,66; 1,05]				
hereditär	0,72	[0,50; 1,02]				
Letale Familienanamnese (Ref: nein)			0,008			
ja	0,50	[0,30; 0,83]				
Andere Krebserkrankungen in der Familienanamnese (Ref: nein)			0,953			
ja	1,00	[0,84; 1,18]				
Sekundäre urologische Krebserkrankung (Ref: keine)			0,207			
ja	1,30	[0,87; 1,94]				
Sekundäre nicht-urologische Krebserkrankung (Ref: keine)			<0,001			<0,001
ja	2,64	[2,16; 3,22]		2,66	[2,06; 3,43]	
Präoperative klinische Parameter						
Risikostratifizierung (Ref: LR PCa)			<0,001			0,008
FIR PCa	0,94	[0,76; 1,18]		0,65	[0,47; 0,90]	
UIR PCa	1,48	[1,21; 1,80]		1,04	[0,77; 1,42]	
PSA-Wert bei Diagnose in ng/ml			<0,001			0,048
kontinuierlich	1,05	[1,03; 1,07]		1,03	[1,00; 1,07]	
Digitorektale Untersuchung (Ref: nicht suspekt)			0,001			
suspekt	1,33	[1,12; 1,59]				
Operative klinische Parameter						
Alter bei RP in Jahren			<0,001			<0,001
kontinuierlich	1,09	[1,07; 1,11]		1,10	[1,07; 1,12]	
Tumorstadium nach RP (Ref: ≤ pT2c)			<0,001			
≥ pT3a	1,58	[1,29; 1,90]				
Lymphknotenstatus nach RP (Ref: pN0)			<0,001			
pN1	2,49	[1,74; 3,56]				
Chirurgischer Resektionsrand (Ref: R0)			0,017			
R1	1,40	[1,06; 1,85]				
Gleason-Score (Ref: ≤ 6)			<0,001			0,010
7	1,21	[0,82; 1,77]		1,07	[0,64; 1,79]	
7a (3 + 4)	1,08	[0,87; 1,33]		1,23	[0,92; 1,63]	
7b (4 + 3)	1,25	[0,91; 1,73]		1,20	[0,79; 1,84]	
8 - 10	2,32	[1,68; 3,19]		2,11	[1,40; 3,17]	
Postoperative klinische Parameter						
Adjuvante Strahlentherapie (Ref: nein)			0,136			
ja	1,29	[0,92; 1,82]				
Adjuvante Hormontherapie (Ref: nein)			<0,001			
ja	1,79	[1,30; 2,47]				

3.4 Überlebenszeitkurven für die Zielparameter Biochemisch rezidivfreies, Karzinomspezifisches und Gesamtüberleben

Die Zielparameter Biochemisch rezidivfreies, Karzinomspezifisches und Gesamtüberleben wurden in Überlebenszeitkurven unterteilt nach den drei Risikogruppen LR, FIR und UIR grafisch dargestellt. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 5, 10, 15 und 20 Jahren berechnet.

3.4.1 Überlebenszeitkurven für das Biochemisch rezidivfreie Überleben in den drei Risikogruppen

Für das Biochemisch rezidivfreie Überleben zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Risikogruppen LR, FIR und UIR ($p < 0,001$). Zu allen Zeitpunkten waren die Überlebensraten in der UIR Gruppe am geringsten. (siehe Abbildung 1) In der LR Gruppe lag die Überlebensrate für das Biochemisch rezidivfreie Überleben nach 15 Jahren bei 77,1 %, bei FIR PCa-Patienten lag die Überlebensrate bei 66,8 %. In der UIR Gruppe wurden am häufigsten BCR beobachtet. Nach 15 Jahren lag die Rate an BCR in der UIR Gruppe bei über 50 % der PCa-Patienten (Überlebensrate nach 15 Jahre: 48,1 %). (siehe Tabelle 10)

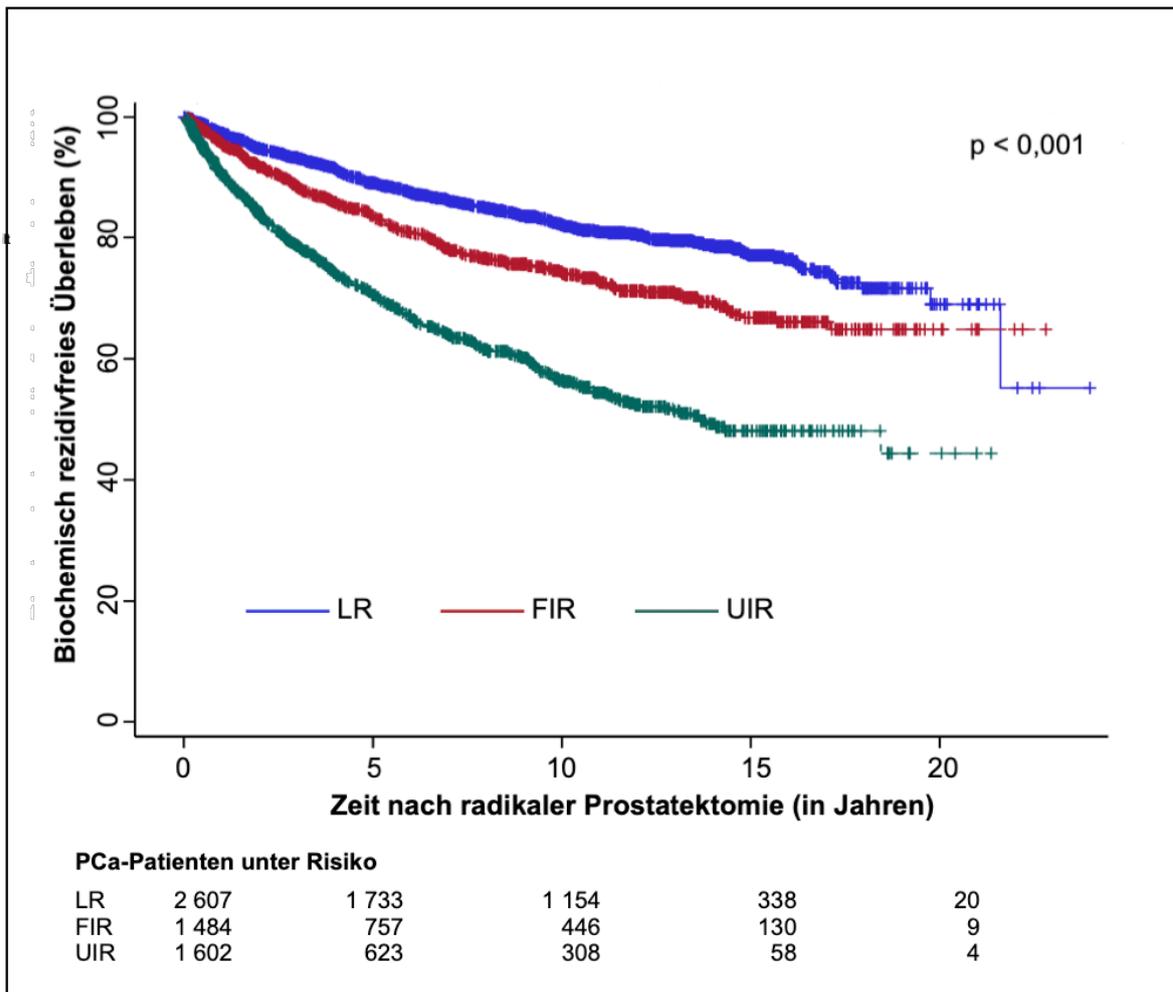


Abbildung 1 Biochemisch rezidivfreies Überleben in den drei Risikogruppen (adaptiert an (Meissner et al. 2021))

Tabelle 10 Biochemisch rezidivfreies Überleben in den drei Risikogruppen in Prozent (%)

Risikogruppe	Zeit nach radikaler Prostatektomie (in Jahren)			
	5	10	15	20
LR [95 % KI]	89,0 [87,7; 90,3]	82,1 [80,4; 83,8]	77,1 [74,8; 79,2]	69,0 [62,5; 75,3]
FIR [95 % KI]	83,6 [81,4; 85,7]	74,4 [71,6; 77,1]	66,8 [63,0; 77,1]	64,9 [60,3; 69,4]
UIR [95 % KI]	70,6 [67,9; 73,2]	56,4 [53,2; 59,7]	48,1 [44,0; 52,4]	44,4 [36,6; 53,0]

(adaptiert an (Meissner et al. 2021))

3.4.2 Überlebenszeitkurven für das Karzinomspezifische Überleben in den drei Risikogruppen

Für das Karzinomspezifische Überleben zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Risikogruppen LR, FIR und UIR ($p < 0,001$). Die UIR Gruppe

zeigte zu allen Zeitpunkten geringere Überlebensraten für das Karzinomspezifische Überleben im Vergleich zu den beiden anderen Risikogruppen. (siehe Abbildung 2) Nach 15 Jahren Nachsorge lag die Überlebensrate für das Karzinomspezifische Überleben in der LR Gruppe bei 98,5 %, in der FIR Gruppe lag die Überlebensrate bei 96,5 %. In der UIR Gruppe lag 15 Jahre nach RP die Überlebensrate für das Karzinomspezifische Überleben bei 91,0 %. (siehe Tabelle 11)

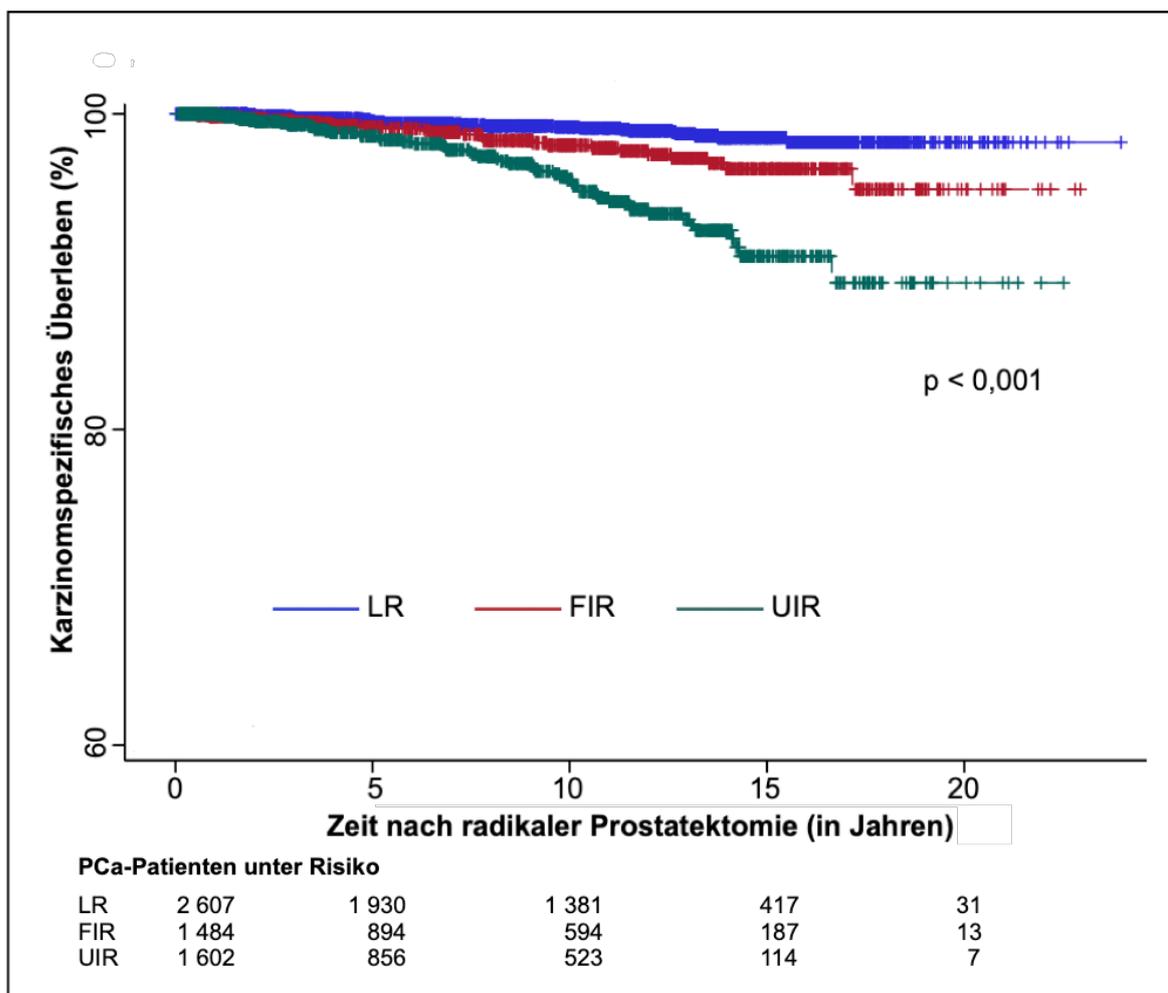


Abbildung 2 Karzinomspezifisches Überleben in den drei Risikogruppen (adaptiert an (Meissner et al. 2021))

Tabelle 11 Karzinomspezifisches Überleben in den drei Risikogruppen in Prozent (%)

Risikogruppe	Zeit nach radikaler Prostatektomie (in Jahren)			
	5	10	15	20
LR [95 % KI]	99,5 [99,1; 99,8]	99,2 [98,7; 99,5]	98,5 [97,7; 99,0]	98,2 [97,2; 98,9]
FIR [95 % KI]	99,2 [98,5; 99,6]	98,0 [96,9; 98,8]	96,5 [94,7; 97,8]	95,2 [91,7; 97,6]
UIR [95 % KI]	98,6 [97,7; 99,2]	95,8 [94,2; 97,1]	91,0 [87,9; 93,6]	89,3 [84,5; 93,1]

(adaptiert an (Meissner et al. 2021))

3.4.3 Überlebenszeitkurven für das Gesamtüberleben in den drei Risikogruppen

Die LR und die FIR Gruppe unterschieden sich im Gesamtüberleben kaum. Die UIR Gruppe hatte zu allen Zeitpunkten eine geringere Überlebensrate für das Gesamtüberleben als die anderen beiden Risikogruppen. (siehe Abbildung 3)

Nach 15 Jahre lag die Überlebensrate für das Gesamtüberleben in der LR Gruppe bei 83,8 %, in der FIR Gruppe bei 85,2 %. In der UIR Gruppe lag 15 Jahre nach RP die Überlebensrate bei 76,7 %. (siehe Tabelle 12)

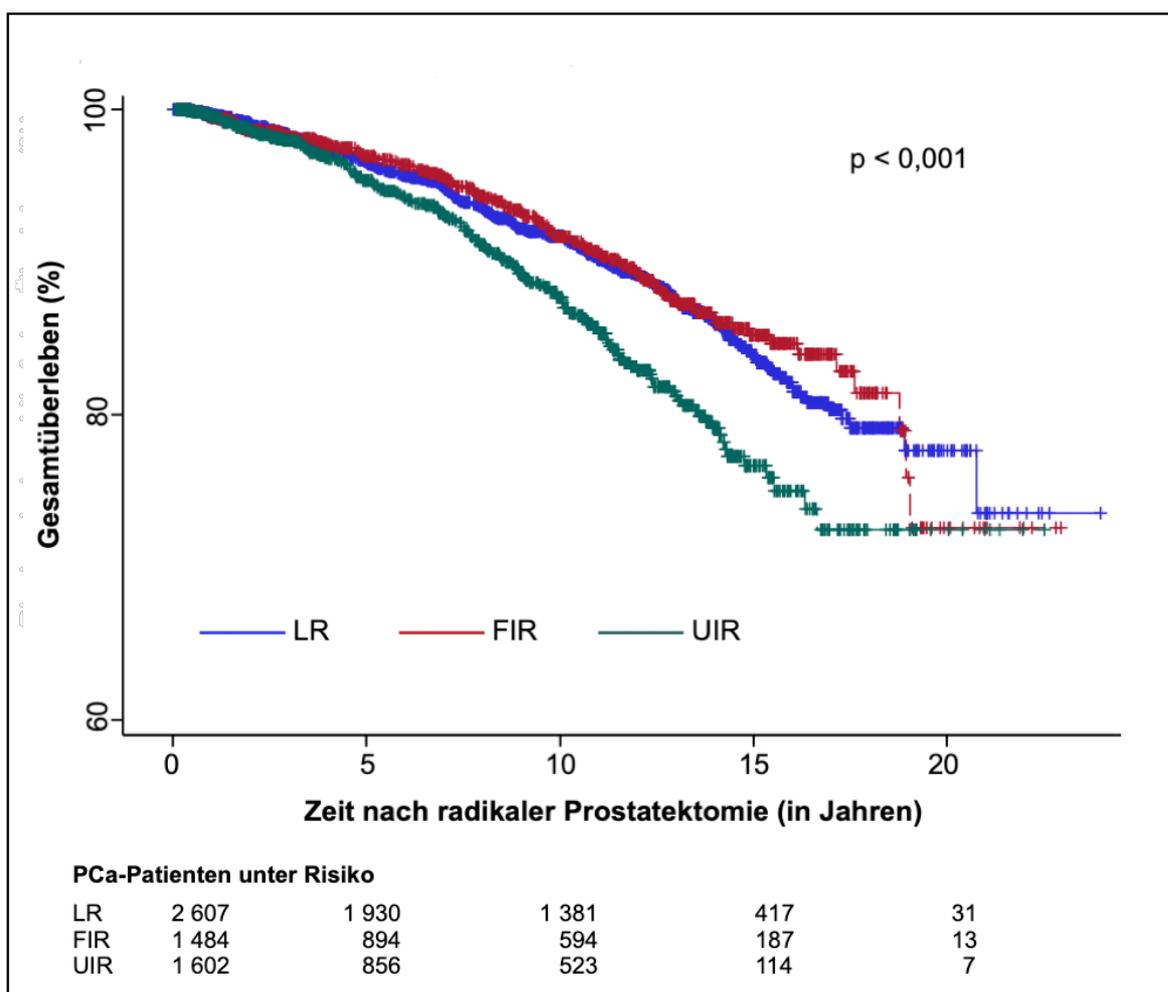


Abbildung 3 Gesamtüberleben in den drei Risikogruppen

Tabelle 12 Gesamtüberleben in den drei Risikogruppen in Prozent (%)

Risikogruppe	Zeit nach radikaler Prostatektomie (in Jahren)			
	5	10	15	20
LR [95 % KI]	96,6 [95,7; 97,3]	91,7 [90,4; 92,9]	83,8 [81,7; 85,9]	77,7 [73,3; 81,8]
FIR [95 % KI]	96,9 [95,8; 97,8]	91,7 [89,7; 93,4]	85,2 [82,1; 88,0]	72,6 [61,7; 82,6]
UIR [95 % KI]	95,3 [94,0; 96,5]	87,7 [85,3; 89,8]	76,7 [72,6; 80,5]	72,5 [66,8; 77,9]

4 Diskussion

Active Surveillance (AS) wurde schon vor längerer Zeit als Therapieoption für Prostatakarzinom (PCa)-Patienten mit *low-risk* (LR) Risikostratifizierung in verschiedene Leitlinien aufgenommen (Sanda et al. 2018, Mohler et al. 2019, Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Eine Ausweitung der AS auf weitere Risikogruppen, wie der *intermediate-risk* (IR) Gruppe, ist Gegenstand der aktuellen Debatte. Die PCa-Patienten der IR Gruppe sind sehr heterogen und unterscheiden sich stark hinsichtlich ihrer Prognose (Zumsteg et al. 2013, Epstein et al. 2016). Nach aktuellen Studien beinhaltet die *favorable-intermediate-risk* (FIR) Gruppe PCa-Patienten, die von einer AS profitieren können (Klotz et al. 2015). Einige Leitlinien haben AS bei FIR PCa-Patienten bereits in die Empfehlung mitaufgenommen (Sanda et al. 2018, Mohler et al. 2019). Dies ist nach wie vor umstritten, da bisher kaum prospektive klinische Studien durchgeführt wurden, die gezielt AS und invasive Therapien, wie beispielsweise eine radikale Prostatovesikulektomie (RP), bei (F)IR PCa-Patienten vergleicht. Auch der Vergleich von Ergebnissen von FIR PCa-Patienten mit Ergebnissen von LR PCa-Patienten ist bisher unzureichend untersucht. Insbesondere Studien zu Langzeitüberlebensraten mit einer großen Anzahl an eingeschlossenen (F)IR PCa-Patienten mit AS als Primärtherapie fehlen bisher. (Kane et al. 2017)

Das Ziel der vorliegenden Analyse war es, das Langzeitüberleben von PCa-Patienten unterschiedlicher Risikogruppen zu untersuchen, zu vergleichen und Prädiktoren für schlechteres oder besseres Langzeitüberleben zu identifizieren. Aus einem nationalen Kollektiv wurden 5 693 PCa-Patienten mit RP als Primärtherapie untersucht. Die Zielparameter Biochemisch rezidivfreies, Karzinomspezifisches und Gesamtüberleben wurden 5, 10, 15 und 20 Jahre nach RP bestimmt und die drei Risikogruppen LR, FIR und *unfavorable-intermediate-risk* (UIR) anhand des jeweiligen Zielparameters miteinander verglichen. Prädiktoren, die unabhängig von der Risikostratifizierung auf ein besseres oder schlechteres Überleben hinweisen können, wie präoperative, operative und postoperative klinische Parameter oder die Krebs-Familien- und Eigenanamnese wurden auf ihre Assoziation mit dem jeweiligen Zielparameter hin untersucht. In der vorliegenden Analyse wurde insbesondere das Langzeitüberleben von PCa-Patienten, die aufgrund ihrer präoperativen Parameter und Risikostratifizierung (LR, FIR und *unfavorable-*

intermediate-risk (UIR)) potenziellen Kandidaten für eine Therapie mit AS entsprechen, untersucht.

Das PCa ist die Tumorentität mit dem höchsten Anteil an einer positiven Familienanamnese. Eine positive PCa-Familienanamnese ist mit einem höheren Risiko an PCa zu erkranken assoziiert. (Hemminki und Czene 2002) Eine positive oder letale PCa-Familienanamnese zeigte jedoch keine Assoziation mit dem Überleben der PCa-Patienten, wie Brath et al. 2016 berichteten. Auch bei Unterscheidung des Alters bei RP in $\geq / < 55$ Jahre hatte die PCa-Familienanamnese keinen Einfluss auf das Überleben. Die klinischen Parameter des PCa unterschieden sich bei Betroffenen mit negativer und positiver PCa-Familienanamnese nicht. PCa-Patienten mit positiver PCa-Familienanamnese waren jedoch im Median etwa ein Jahr jünger bei der RP ($p < 0,004$). (Brath et al. 2016) Die vorliegende Analyse konnte ebenso zeigen, dass eine positive oder eine letale PCa-Familienanamnese nicht mit schlechteren Langzeitüberlebensraten assoziiert sind. Eine positive PCa-Familienanamnese hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Biochemisch rezidivfreie Überleben ($p = 0,532$), das Karzinomspezifische Überleben ($p = 0,599$) oder das Gesamtüberleben ($p = 0,075$). Eine letale PCa-Familienanamnese war in der univariaten Cox Regression sogar mit einem geringeren Gesamtsterberisiko assoziiert ($p = 0,008$). Eine weitere nicht-urologische Krebserkrankung in der Eigenanamnese ($p < 0,001$) war mit einem schlechteren Gesamtüberleben, jedoch nicht mit schlechterem Biochemisch rezidivfreien oder Karzinomspezifischen Überleben assoziiert. Im gleichen Kollektiv war eine PCa-Erkrankung in der Familienanamnese kein Prädiktor für Upgrading oder Upstaging, auch bei Unterteilung in die Risikogruppen LR, FIR mit Gleason-Score 6 oder FIR mit Gleason-Score 7a zeigte sich hierfür keine Assoziation (Herkommer et al. 2020). Daraus folgt, dass FIR PCa-Patienten nicht aufgrund ihrer positiven PCa-Familienanamnese von einer AS abgeraten werden sollte, wenn sie diese als Primärtherapie wünschen.

Die Einteilung in die präoperative Risikostratifizierung erfolgte für die vorliegende Analyse anhand der in der Leitlinie der „American Urological Association“ (AUA) aufgeführten Klassifikation von 2018 (Sanda et al. 2018). Anhand dieser Einteilung kann die Therapieentscheidung für einen PCa-Patienten sowohl für eine RP als auch für eine AS getroffen werden. Ähnliche Risikostratifizierungen wie

beispielsweise die der amerikanischen Leitlinie des „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) (Mohler et al. 2019) wurden in einigen anderen vergleichbaren Studien angewandt (Aghazadeh et al. 2018, Gearman et al. 2018, Ahmad et al. 2020). Durch die Anwendung verschiedener präoperativer Risikostratifizierungen lassen sich die verschiedenen Studien nur eingeschränkt vergleichen. Weiter unterscheiden einige Studien und Leitlinien die IR Gruppe nicht in die Untergruppen FIR und UIR, wodurch die Interpretation und Vergleichbarkeit verschiedener Analysen erheblich eingeschränkt ist (Klotz et al. 2015, Musunuru et al. 2016, Yamamoto et al. 2016, Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Die PCa-Patienten der vorliegenden Analyse hatten einen Prostataspezifischen Antigen (PSA)-Wert bei Diagnose von 5,8 (LR), 8,5 (FIR) bzw. 8,1 (UIR) ng/ml im Median. Bei vergleichbaren amerikanischen Kollektiven (meist Screening-Studien), die PCa-Patienten mit einer RP als Primärtherapie untersuchten, war der PSA-Wert mit 5,0 - 5,6 ng/ml im Median für IR PCa-Patienten oftmals niedriger (Aghazadeh et al. 2018, Gearman et al. 2018, Yang et al. 2019). Bei Kollektiven, die PCa-Patienten mit AS als Primärtherapie untersuchten, war der PSA-Wert im Median bei IR PCa-Patienten im Vergleich zu der vorliegenden Analyse etwas niedriger (Ahmad et al. 2020, Carlsson et al. 2020) oder ähnlich hoch (Musunuru et al. 2016, Nyame et al. 2017).

Die PCa-Patienten der vorliegenden Analyse waren bei der RP im Median 64,6 Jahre (LR Gruppe) bzw. 66,2 Jahre (UIR Gruppe) alt. Die PCa-Patienten der FIR Gruppe waren im Median 65,0 Jahre alt. Bei vergleichbaren amerikanischen Studien, die ebenso Patienten mit lokal begrenztem PCa und RP als Primärtherapie untersuchten, waren die PCa-Patienten der FIR Gruppe bei der RP im Median 60,7 - 63,0 Jahre alt (Aghazadeh et al. 2018, Gearman et al. 2018, Yang et al. 2019). Bei Kollektiven, die PCa-Patienten mit AS als Primärtherapie untersuchten, waren die PCa-Patienten der IR Gruppe im Median deutlich älter (67,0 - 72,0 Jahre) (Musunuru et al. 2016, Nyame et al. 2017, Carlsson et al. 2020). In den Vereinigten Staaten Amerikas ist das PCa-Screening mittels PSA-Wert seit mehreren Jahrzehnten etabliert. Dies erklärt, dass die PCa-Patienten im Median etwas jünger sind und einen niedrigeren PSA-Wert bei Diagnose haben als in der vorliegenden Analyse oder anderen deutschen Studien. In die AS Protokolle wurden zu Beginn oftmals nur PCa-Patienten eingeschlossen, die bereits ein bestimmtes Alter erreicht (z.B. > 70 Jahre) oder eine eingeschränkte Lebenserwartung aufgrund anderer schwerwiegender Komorbiditäten hatten. Jüngere PCa-Patienten mit AS als

Primärtherapie wurden erst in den letzten Jahren in die Studien miteingeschlossen, deshalb liegen bisher kaum Langzeitüberlebensraten für diese vor. (Klotz et al. 2015, Musunuru et al. 2016, Yamamoto et al. 2016, Carlsson et al. 2020) Dies erklärt die Differenz des Alters im Median bei Therapiebeginn zwischen Studien mit AS und Studien mit RP Kollektiven wie in der vorliegenden Analyse.

Die FIR und die UIR Gruppe hatten häufiger ein organüberschreitendes Tumorstadium von \geq pT3a, einen positiven Lymphknotenstatus (pN1) oder einen höheren Gleason-Score > 6 bei der RP als die LR Gruppe (alle $p < 0,001$). Das pathologische Tumorstadium unterschied sich jedoch nur mäßig zwischen den beiden Risikogruppen LR und FIR. 18,8 % in der FIR bzw. 11,6 % in der LR Gruppe hatten ein organüberschreitendes Tumorstadium von \geq pT3a. Auch ein positiver Lymphknotenstatus nach RP mit mindestens einem befallenen Lymphknoten wiesen anteilig etwas mehr PCa-Patienten in der FIR Gruppe auf als in der LR Gruppe (2,7 % vs. 0,8 %). Ein positiver Resektionsrand (R1) konnte in den beiden Risikogruppen LR und FIR anteilig fast gleich häufig entdeckt werden (positiv bei: 11,2 % vs. 11,6 %, $p < 0,001$). Im Vergleich dazu wurden in der UIR Gruppe anteilig am häufigsten ein organüberschreitendes Tumorstadium (37,6 %), ein positiver Lymphknotenstatus (8,8 %) und ein positiver Resektionsrand (19,6 %) in der RP gefunden. Diese Ergebnisse unterstreichen die deutlichen Unterschiede zwischen der FIR und der UIR Gruppe hinsichtlich der operativen Parameter und die geringere Differenz zwischen der FIR Gruppe und der LR Gruppe.

Eine adjuvante Strahlen- bzw. Hormontherapie wurde in der FIR Gruppe (4,7 % bzw. 3,6 %) anteilig häufiger durchgeführt als in der LR Gruppe (3,4 % bzw. 2,0 %). Im Vergleich dazu wurde in der UIR Gruppe deutlich häufiger eine adjuvante Strahlen- bzw. Hormontherapie angewandt (8,2 % bzw. 7,7 %, alle $p < 0,001$). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie bei steigender Risikogruppe, da die komplette Entfernung des PCa mittels RP zunehmend schwieriger ist und häufiger behandlungsbedürftige Tumorresiduen im Körper des PCa-Patienten zurückbleiben.

Ein postoperatives Upgrading und Upstaging sind in der FIR Gruppe (12,8 % bzw. 19,8 %) häufiger entdeckt worden als in der LR Gruppe (7,2 % bzw. 12,0 %, alle $p < 0,001$). Diese Raten an Upgrading und Upstaging waren etwas niedriger (7,2 - 19,8 % vs. 6,2 -27,4 %) als Raten in vergleichbaren Studien (Aghazadeh et

al. 2018, Patel et al. 2018, Yang et al. 2019). Durch die unterschiedlichen Definitionen für Upgrading und Upstaging, die für die jeweiligen Kohorten verwendet wurden, kann diese Differenz unter Anderem erklärt werden. Oftmals wurde Upgrading und Upstaging unter dem kombinierten Begriff „adverse pathology“ zusammengefasst. Die Anzahl von PCa-Patienten, die sowohl ein Upgrading als auch ein Upstaging hatten, kann nicht genau differenziert werden, sodass die Vergleichbarkeit zwischen den Studien eingeschränkt ist. Anhand der postoperativen Upgrading- und Upstagingraten können erkannt werden, inwieweit die präoperative/-therapeutische Risikostratifizierung bereits vor Beginn der jeweiligen Therapie die Differenzierung und Ausdehnung des PCa korrekt erfasst haben. Bei einer initialen Therapie mit beispielweise einer RP kann die präoperative Risikostratifizierung direkt überprüft werden. Bei einer initialen Therapie mit AS ist dies nicht möglich, sodass eine Unterschätzung der Differenzierung und Ausdehnung des PCa auftreten und für den PCa-Patienten ein Risiko darstellen kann. Upgrading und Upstaging treten in der FIR Gruppe deutlich häufiger auf als in der LR Gruppe, dies muss bei der Therapieentscheidung für AS berücksichtigt werden. Anhand strenger Einschlusskriterien für eine AS wird versucht diese Risiken zu minimieren und nur PCa-Patienten AS anzubieten, wenn diese auch sicher eine mögliche Progression erfassen kann, um rechtzeitig eine andere kurative Therapie einleiten zu können.

Das Biochemisch rezidivfreie Überleben lag in den Risikogruppen LR, FIR und UIR nach 15 Jahren bei 77,1 %, 66,8 % und 48,1 %. In der multivariaten Cox Regression zeigte sich, dass die FIR Gruppe im Vergleich zur LR Gruppe nicht mit einem schlechteren Biochemisch rezidivfreien Überleben assoziiert war (HR = 1,07; 95 % - KI: 0,87 - 1,32). Die UIR Gruppe hingegen war mit einem schlechteren Biochemisch rezidivfreien Überleben assoziiert als die LR Gruppe (HR = 1,49, 95 % - KI: 1,20 - 1,85). Ein höherer PSA-Wert bei Diagnose und ungünstige operative klinische Parameter wie ein organüberschreitendes Tumorstadium von \geq pT3a, ein positiver Lymphknotenstatus (pN1), ein positiver Resektionsrand (R1) und ein höherer Gleason-Score von > 6 waren in der vorliegenden Analyse Prädiktoren für ein schlechteres Biochemisch rezidivfreies Überleben (alle $p < 0,001$). Adjuvante Strahlentherapien reduzierten das Risiko für ein biochemisches Rezidiv (HR = 0,66). Ungünstigere operative Parameter bzw.

adjuvante Therapien wurden vor allem bei der UIR Gruppe gefunden bzw. angewandt.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Aghazadeh et al. überein, die bei 3 686 PCa-Patienten diese Diskrepanz zwischen den Risikogruppen bereits in kürzerem Nachsorgezeitraum feststellen konnten. Die FIR Gruppe (87 %) unterschied sich nach Adjustierung des Jahres der RP hinsichtlich des Biochemisch rezidivfreien Überlebens nach 5 Jahren von der LR Gruppe (93 %) geringfügig, allerdings war dies nicht signifikant ($p = 0,063$). Eine Zuordnung zur UIR Gruppe (79 %) war signifikant mit schlechterem Biochemisch rezidivfreiem Überleben nach 5 Jahren assoziiert ($p < 0,001$). (Aghazadeh et al. 2018)

In einem vergleichbaren amerikanischen Kollektiv wurde ebenso ein signifikanter Unterschied zwischen der LR und der FIR Gruppe für das Biochemisch rezidivfreie Überleben 10 Jahre nach RP gefunden. In der LR Gruppe lag es bei 88,9 %, in der FIR Gruppe bei 81,2 %. (Gearman et al. 2018) Im Vergleich dazu lag in der vorliegenden Analyse das Biochemisch rezidivfreie Überleben nach 10 Jahren in der LR Gruppe bei 82,1 % und in der FIR Gruppe bei 74,4 %.

In einem kurzen Nachsorgezeitraum konnten Ahmad et al. zeigen, dass sich eine RP nach initialer AS nicht von einer initialen RP hinsichtlich des Biochemisch rezidivfreien Überlebens unterscheidet. Bei PCa-Patienten mit initialer RP lag das Biochemisch rezidivfreie Überleben 5 Jahre nach RP bei 82,4 %. Bei PCa-Patienten mit RP nach initialer AS lag es bei 85,8 % ($p = 0,38$). (Ahmad et al. 2020)

Diese Ergebnisse unterstreicht die Notwendigkeit, die FIR Gruppe als eigenständige Risikogruppe zu betrachten und die Möglichkeit, AS in gut ausgewählten und engmaschig überwachten PCa-Patienten dieser Risikogruppe anzuwenden.

In der vorliegenden Analyse unterschied sich das Karzinomspezifische Überleben in den drei Risikogruppen LR, FIR und UIR signifikant ($p < 0,001$). Nach 15 Jahren lag die Rate der FIR Gruppe (96,5 %) näher an der Rate der LR Gruppe (98,5 %) als an der Rate der UIR Gruppe (91,0 %). In der multivariaten Cox Regression war jedoch weder die FIR noch die UIR Gruppe mit schlechterem Karzinomspezifischen Überleben als in der LR Gruppe assoziiert. Ein höherer PSA-Wert bei Diagnose ($p = 0,007$), ein organüberschreitendes Tumorstadium von $\geq pT3a$ ($p = 0,001$) und ein positiver Resektionsrand (R1) ($p = 0,024$) gingen mit einem höheren Risiko einher, am PCa zu versterben. Auch die Höhe des Gleason-Score bei der RP

korrelierte mit dem Risiko am PCa zu versterben ($p < 0,001$). Diese Prädiktoren sind ähnlich zu den Prädiktoren, die bereits beim Biochemisch rezidivfreien Überleben nachgewiesen werden konnten.

Gearman et al. konnten 2018 zeigen, dass bei PCa-Patienten 10 Jahre nach einer RP als Primärtherapie das Karzinomspezifische Überleben in der FIR Gruppe etwas schlechter war als in der LR Gruppe. Insgesamt war das Karzinomspezifische Überleben aber mit 99,6 % in der LR Gruppe und mit 99,1 % in der FIR Gruppe sehr hoch. Ein deutlicherer Unterschied zwischen den beiden Risikogruppen zeigte sich im Hinblick auf das Biochemisch rezidivfreie (LR: 88,9 % vs. FIR: 81,2 %) und das Progressionsfreie Überleben (LR: 99,0 % vs. FIR: 96,5 %) (beide $p < 0,001$). (Gearman et al. 2018)

In einer AS Kohorte aus Göteborg in Schweden zeigten sich etwas schlechtere Raten für das Karzinomspezifische Überleben nach 15 Jahren in der IR Gruppe als in der vorliegenden Analyse (90,0 % vs. 91,0 - 96,5 %). Jedoch wurde hierbei nicht zwischen den Risikogruppen FIR und UIR unterschieden. (Godtman et al. 2016) In einer untersuchten AS Kohorte der Sunnybrook Klinik aus Toronto in Kanada lag das Karzinomspezifische Überleben nach 15 Jahren bei 96,7 % in der LR Gruppe und 88,5 % in der IR Gruppe ($p = 0,008$). In dieser Studie wurde nicht zwischen den Risikogruppen FIR und UIR differenziert. (Musunuru et al. 2016, Yamamoto et al. 2016) Das Überleben in der LR Gruppe ist zu der vorliegenden Analyse vergleichbar, das Überleben in der IR Gruppe hingegen unterscheidet sich deutlich. Klotz et al. berichteten 2015, dass 15 Jahre nach Beginn der AS das Karzinomspezifische Überleben von LR und IR (25 % der Kohorte) PCa-Patienten bei 94,3 % lag (Klotz et al. 2015). Das Karzinomspezifische Überleben von PCa-Patienten (alle Therapien zusammengefasst) in den Vereinigten Staaten Amerikas lag 10 Jahre nach Diagnosestellung bei 97,2 %. Für ein lokal begrenztes PCa lag es bei nahezu 100 %. Die Daten stammen aus dem Jahr 2016. (Siegel et al. 2020) Die Ergebnisse der IR Gruppen miteinander zu vergleichen, erweist sich als schwierig, da in vielen Studien die Untergruppen FIR und UIR Gruppen nicht getrennt betrachtet wurden und die genaue Zusammensetzung der IR Gruppe nicht genau differenziert werden kann.

Das Gesamtüberleben nach 15 Jahren war in der vorliegenden Analyse bei der LR und der FIR Gruppe vergleichbar hoch (83,5 % bzw. 85,2 %). In der UIR Gruppe hingegen lag die Rate nach 15 Jahren deutlich niedriger bei 76,7 %. Patienten mit

einem UIR PCa waren im Median 1,6 Jahre älter als Patienten mit einem LR PCa, was die niedrigere Rate mitunter erklärt. Ein höheres Alter bei RP war mit einem höheren Sterberisiko assoziiert ($p < 0,001$). Je älter der PCa-Patient ist, desto mehr leidet er an gegebenenfalls lebenslimitierenden Komorbiditäten. Eine sekundäre nicht-urologische Krebserkrankung war beispielsweise mit schlechterem Gesamtüberleben assoziiert (HR = 2,66; 95 % - KI: 2,06 – 3,43). Auch die erhöhte Karzinomspezifische Mortalität in der UIR Gruppe ist ein Grund für die schlechtere Gesamtüberlebensrate in dieser Gruppe. PCa-Patienten der FIR Gruppe hatten sogar ein geringeres Risiko zu versterben als PCa-Patienten der LR Gruppe (HR = 0,65; 95 % - KI: 0,47 – 0,90). Mit einem höheren Sterberisiko gingen ein höherer PSA-Wert bei Diagnose ($p = 0,048$) und ein höherer Gleason-Score von > 6 einher ($p = 0,010$).

Gearman et al. konnten zeigen, dass sich das Gesamtüberleben bei PCa-Patienten 10 Jahre nach einer RP als Primärtherapie zwischen der FIR Gruppe und der LR Gruppe leicht unterschied. Das Gesamtüberleben der LR Gruppe lag bei 91,8 %, in der FIR Gruppe bei 89,9 %. (Gearman et al. 2018) Im Vergleich dazu lag das Gesamtüberleben nach 10 Jahren in der vorliegenden Analyse sowohl in der LR und als auch in der FIR Gruppe bei 91,7 %.

Auch bei einer Primärtherapie des PCa mit einer Brachytherapie konnten für das Gesamtüberleben ähnliche Ergebnisse gefunden werden. 8 Jahre nach Therapiebeginn war das Gesamtüberleben in der LR Gruppe bei 91,3 % und in der FIR Gruppe bei 89,5 %. (Raldow et al. 2015)

Diese Ergebnisse verdeutlichen die großen Unterschiede auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Risikogruppen LR, FIR und UIR. Die beiden Risikogruppen LR und der FIR verhalten sich ähnlich, während die Differenz zur UIR Gruppe groß ist.

Viele Studien mit AS als Primärtherapie, die auch IR Patienten eingeschlossen haben, haben oftmals kurze Nachsorgezeiträume oder kleine Studienpopulationen. Carlsson et al. berichteten von einer AS Kohorte mit 219 IR PCa-Patienten von einem Gesamtüberleben nach 10 Jahren von 77 % (Carlsson et al. 2020). Klotz et al. berichteten 2015 von 993 PCa-Patienten mit einer AS als Primärtherapie mit einem Gesamtüberleben nach 10 bzw. 15 Jahren von 80 % bzw. 62 %. Hierbei wurden LR und IR PCa-Patienten gemeinsam betrachtet. Im Vergleich dazu lag in der vorliegenden Analyse das Gesamtüberleben nach 10 Jahren zwischen 87,7 %

und 91,7 % bzw. nach 15 Jahren zwischen 76,7 % und 85,2 %. In der Studie von Klotz et al. wurden jedoch nur PCa-Patienten über 70 Jahre oder mit eingeschränkter Lebenserwartung aufgrund anderer schwerwiegender Komorbiditäten eingeschlossen, was die große Diskrepanz zu der vorliegenden Analyse mitunter erklärt. (Klotz et al. 2015)

Randomisierte kontrollierte Studien wie z.B. die SPCG-4 („Scandinavian Prostate Cancer Group Study 4“) oder die PIVOT („Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial“) Studie, die zwischen einer invasiven Therapie wie der RP und einer nicht-invasiven Therapie randomisieren, wurden bisher überwiegend für LR PCa-Patienten durchgeführt und konnten kaum Unterschiede im Karzinomspezifischen Überleben feststellen (Bill-Axelsson et al. 2018, Wilt et al. 2020). In der skandinavischen Studie SPCG-4 wurden LR PCa-Patienten mit einer RP und einer „Watchful Waiting“ Therapie als Primärtherapie verglichen (medianes Follow-up 23,6 Jahre). In dieser randomisierten kontrollierten klinischen Studie konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens 23 Jahre nach Beginn der Therapie ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen detektiert werden (28,1 % vs. 16,2 %). Es wurde berechnet, dass die PCa-Patienten durch die RP im Median 2,9 Jahre länger gelebt hatten, in der Lebensqualität unterschieden sich beide Patientengruppen jedoch nicht. (Bill-Axelsson et al. 2018) Die Autorinnen und Autoren der PIVOT Studie, die ebenso LR PCa-Patienten zwischen einer RP und einer nicht-invasiven Therapie („Observation“) randomisierten, konnten in ihrer letzten Analyse (medianes Follow-Up: 12,8 Jahre, alle noch lebenden Patienten mind. 15,0 Jahre Follow-Up; mehr als 70 % der eingeschlossenen PCa-Patienten bereits verstorben) kaum Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen feststellen. Das Gesamtüberleben der PCa-Patienten, die eine RP als Primärtherapie erhielten, lag bei 32 %, in der „Observation“-Gruppe bei 27 % (Relatives Risiko = 0,92; 95 % - KI: 0,84 – 1,01). Es wurde berechnet, dass die PCa-Patienten durch die RP im Median ein Jahr länger gelebt hatten. (Wilt et al. 2020)

In der vorliegenden Analyse konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der präoperativen, operativen und postoperativen klinischen Parameter bei LR und FIR PCa-Patienten aufgezeigt werden und Prädiktoren für das Langzeitüberleben identifiziert werden. Die Langzeitüberlebensraten zwischen den beiden Risikogruppen LR und FIR unterschieden sich nur geringfügig. Im Vergleich dazu

zeigten sich größere Unterschiede zwischen der FIR und der UIR Gruppe. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit von unterschiedlichen Therapiestrategien für die Untergruppen der *intermediate-risk* Gruppe, insbesondere hinsichtlich einer AS. Eine sorgfältige Auswahl und adäquate Aufklärung von AS Kandidaten in der FIR Gruppe sowie eine Therapieentscheidung im „Shared Decision Making“ sind wichtige Grundvoraussetzungen für eine Therapie mit AS. PCa-Patienten sollten über das Risiko, dass bei höherer Risikostratifizierung häufiger ein Upgrading oder Upstaging auftritt, aufgeklärt werden. Außerdem sollten PCa-Patienten darüber informiert werden, dass eine invasive Therapie hinsichtlich des Überlebens sicherer ist als eine AS und die Evidenz für eine invasive Therapie bisher größer ist als die für AS. Ebenso kann trotz einer initialen Therapie mit AS eine invasive Therapie zu einem späteren Zeitpunkt nötig sein. Dies ist jedoch im kurzen Nachsorgezeitraum (5 Jahre) nicht mit schlechterem Biochemisch rezidivfreien, Karzinomspezifischen oder Gesamtüberleben assoziiert, wie Ahmad et al. 2020 berichteten (Ahmad et al. 2020).

Limitierend für die vorliegende Analyse ist das retrospektive Studiendesign. Für das hier analysierte Kollektiv mit ausschließlich PCa-Patienten, die eine RP als Primärtherapie erhielten, ist ein Selektionsbias anzunehmen. Die Biopsie- und Prostatektomiepräparate wurden nicht zentral pathologisch ausgewertet, sodass eine Interobserver-Variabilität bei der Bewertung der Präparate gegeben ist. Innerhalb des sehr langen Beobachtungszeitraum kam es zu einigen Neuerungen und Ergänzungen in der Diagnostik und Therapie des PCa. Insbesondere die multiparametrische Magnetresonanztomografie (mpMRT)-Untersuchung der Prostata, welche in den letzten Jahren sehr an Bedeutung gewonnen hat, wurde in der vorliegenden Analyse nicht als Parameter berücksichtigt, da bei den PCa-Patienten der vorliegenden Kohorte nur zu einem geringen Teil die mpMRT-Untersuchung der Prostata bereits eingesetzt wurde, weil sich diese in der Routineanwendung erst in den letzten Jahren etabliert hat. In Studien, die die mpMRT-Untersuchung der Prostata berücksichtigen, ist zu beobachten, dass sich die Raten an Upgrading und Upstaging hierdurch deutlich verringern und eine bessere Risikoeinschätzung des jeweiligen PCa gewährleistet werden kann (Falagario et al. 2019, Stonier et al. 2021).

Das Besondere an der vorliegenden Analyse ist, dass ein sehr großes und homogenes Kollektiv untersucht wurde. Die Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese wurden detailliert erfasst, verifiziert und Assoziationen mit dem Langzeitüberleben ausgewertet. Die vorliegende Analyse bietet einen guten Überblick über das Langzeitüberleben (bis zu 20 Jahre nach RP) und Risiken von potenziellen Kandidaten für die AS. Hervorzuheben ist der sehr lange Nachsorgezeitraum (im Median 9,30 Jahre, maximale Beobachtungszeit 23,97 Jahre) bei gleichzeitig hoher Anzahl an deutschlandweit eingeschlossenen PCa-Patienten (n = 5 693) unterschiedlicher Risikostratifizierungen (LR, FIR, UIR).

Das Metastasenfreie und das Progressionsfreie Überleben als zusätzliche Zielparameter zu erheben wäre sinnvoll, da das Karzinomspezifische Überleben nur eine sehr geringe Prävalenz aufweist. Der Zeitraum von einem biochemischen Rezidiv bis zum Auftreten von Metastasen oder einer Progression ist deutlich kürzer als der Zeitraum von einem biochemischen Rezidiv bis zum Tod durch das PCa. Diese Zielparameter bieten ergänzende Informationen über das tatsächliche Tumorwachstum und die Situation des PCa-Patienten. In anderen Studien wurde bereits weitere klinische Parameter wie die perineurale Invasion des PCa, Anzahl der positiven Stenzen, Anteil von Gleason 4 in den positiven Stenzen, Anteil des PCa in den jeweiligen Stenzen, die PSA-Dichte oder genomische Testungen auf ihre Assoziation mit dem Überleben analysiert. Eine AS ist sicher, wenn FIR PCa-Patienten eine ähnliche Tumorbiologie wie LR PCa-Patienten haben, da ebenso mit einer langsamen Progression des PCa zu rechnen ist. Einheitlichere AS Protokolle sorgen für mehr Struktur und bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Kollektiven. Eine noch detailliertere Risikostratifizierung, insbesondere der IR Gruppe, ist notwendig, um dem jeweiligen PCa-Patienten hinsichtlich seiner Prognose die bestmögliche Therapie anbieten zu können. Ein möglichst umfassendes Wissen über das jeweilige PCa ermöglicht eine bessere Einschätzung der Progression und Aggressivität.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland. Durch die Früherkennung mittels des Prostataspezifischen Antigens werden vermehrt PCa in niedrigen Stadien („*low-risk*“ (LR)) entdeckt, die mit einem geringen Sterberisiko assoziiert sind. LR PCa haben meist eine recht langsame Progression. Sie können zeitlebens klinisch asymptomatisch bleiben und aufgrund anderer Komorbiditäten keinen Einfluss auf das Überleben des PCa-Patienten haben. Ende der 90er Jahre wurde Active Surveillance (AS) als weitere nicht-invasive Therapieoption für das PCa entwickelt, um der Übertherapie der LR PCa entgegenzuwirken und behandlungsassoziierte, die Lebensqualität einschränkende, Nebenwirkungen von invasiven Therapien zu reduzieren, zu vermeiden oder an einen späteren Zeitpunkt im Leben des PCa-Patienten hinauszuzögern.

Bei Patienten mit LR PCa ist AS bereits seit Jahren etabliert, eine Ausweitung auf die Patienten mit *favorable-intermediate-risk* (FIR) PCa wird von aktuellen Studien und Leitlinien empfohlen. Die Anwendung von AS bei Patienten ist sowohl für das FIR PCa nach wie vor umstritten als auch für das *unfavorable-intermediate-risk* (UIR) PCa noch nicht ausreichend untersucht.

Das Ziel der vorliegenden Analyse war es, Langzeitüberlebensraten von PCa-Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie (RP) unterschiedlicher Risikogruppen zu untersuchen und die Risikogruppen miteinander zu vergleichen. Weiter wurden Prädiktoren für besseres und schlechteres Langzeitüberleben analysiert, um mögliche Kandidaten, bei denen AS als Therapieoption in Frage kommt, besser identifizieren zu können und AS in der *intermediate-risk* Gruppe besser bewerten zu können.

In die vorliegende Analyse wurden 5 693 PCa-Patienten, die eine RP als Primärtherapie zwischen 1994 und 2019 erhielten, aus der Datenbank des Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ eingeschlossen. Im Median hatten die PCa-Patienten einen Nachsorgezeitraum von 9,30 Jahren. Die PCa-Patienten wurden anhand ihrer präoperativen klinischen Parameter in die Risikogruppen *low-risk* und *intermediate-risk*, unterteilt in die Untergruppen *favorable-intermediate-risk* und *unfavorable-intermediate-risk*, gemäß der Leitlinie der „American Urological Association“ von 2018 eingeteilt. Zwischen den Risikogruppen wurden die Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese

und die präoperativen, operativen und postoperativen klinischen Parameter verglichen. Mithilfe univariater und multivariater Cox Regression wurden Prädiktoren für die Zielparameter Biochemisch rezidivfreies, Karzinomspezifisches und Gesamtüberleben analysiert. Mithilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde das Überleben nach den drei Risikogruppen unterteilt grafisch dargestellt und 5, 10, 15 und 20 Jahren nach der RP berechnet.

Die Risikogruppen LR, FIR und UIR unterschieden sich in allen drei Zielparametern signifikant (alle $p < 0,001$). Die Langzeitüberlebenskurven der PCa-Patienten der LR Gruppe und der FIR Gruppe waren zu allen Zeitpunkten vergleichbar. Die Differenz zwischen den beiden Risikogruppen LR und FIR war auch bei sehr langem Nachsorgezeitraum nur gering (Gesamtüberleben nach 15 Jahren: LR: 83,5 %, FIR: 85,2 %). Auch im Karzinomspezifischen Überleben nach 15 Jahren unterschied sich die LR Gruppe (98,5 %) kaum von der FIR Gruppe (96,5 %). Am meisten unterschied sich die LR Gruppe (77,1 %) von der FIR Gruppe (66,8 %) im Biochemisch rezidivfreien Überleben nach 15 Jahren. Das Langzeitüberleben in der UIR Gruppe war in allen drei Zielparametern deutlich schlechter als in den anderen beiden Risikogruppen (Biochemisch rezidivfreies Überleben: 48,1 %, Karzinomspezifisches Überleben: 91,0 %, Gesamtüberleben 76,7 %; jeweils nach 15 Jahren). In der multivariaten Cox Regression war die UIR Gruppe im Vergleich zur LR Gruppe mit einem schlechteren Biochemisch rezidivfreien Überleben assoziiert (HR = 1,49, $p < 0,001$), die FIR Gruppe jedoch war nicht mit schlechterem Biochemisch rezidivfreien Überleben assoziiert. In der FIR Gruppe wurden im Vergleich zur LR Gruppe ein postoperatives Upgrading oder Upstaging (12,8 % vs. 7,2 % und 19,8 % vs. 12,0 %), ein organüberschreitendes Tumorstadium ($\geq pT3a$: 18,8 % vs. 11,6 %) oder ein positiver Lymphknotenstatus (pN1: 2,7 % vs. 0,8 %) häufiger beobachtet (alle $p < 0,001$). Alle ungünstigeren operativen klinischen Parameter bei RP wie ein organüberschreitendes Tumorstadium $\geq pT3a$, ein positiver Lymphknotenstatus (pN1), ein positiver Resektionsrand (R1) und ein höherer Gleason-Score von > 6 , sowie ein höherer PSA-Wert bei Diagnose, waren in der vorliegenden Analyse mit schlechterem Langzeitüberleben assoziiert ($p < 0,05$). Die Krebs-Familienanamnese und die Krebs-Eigenanamnese zeigten keine Assoziation zu den drei analysierten Zielparametern.

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse unterstreichen die große Differenz zwischen der FIR und der UIR Gruppe und die Notwendigkeit unterschiedlicher

Therapiestrategien für die Untergruppen der IR Gruppe. AS kann eine Therapieoption in der FIR Gruppe bei gut ausgewählten PCa-Patienten mit guter Compliance sein.

Die vorliegende Analyse ist durch das retrospektive Studiendesign und ein Selektionbias limitiert, da ausschließlich PCa-Patienten mit einer RP als Primärtherapie betrachtet wurden. Innerhalb des sehr langen Beobachtungszeitraums kam es zu einigen diagnostischen und therapeutischen Neuerungen und Ergänzungen, wie z.B. die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT)- Untersuchung der Prostata. In der vorliegenden Analyse wurde dieser Parameter nicht berücksichtigt, da dies sich erst in den letzten Jahren in der Routineanwendung etabliert hat und bei den PCa-Patienten der vorliegenden Kohorte nur zu einem geringen Teil bereits eingesetzt wurde.

Die Krebs-Familienanamnese und Krebs-Eigenanamnese wurde ausführlich und detailliert erfasst, jährlich aktualisiert und verifiziert. Assoziationen der Krebs-Familienanamnese und der Krebs-Eigenanamnese mit dem Langzeitüberleben wurden in vorliegender Analyse ausgewertet. Aufgrund der hohen Anzahl an deutschlandweit eingeschlossenen PCa-Patienten unterschiedlicher Risikogruppen mit sehr langem Nachsorgezeitraum bietet die vorliegende Analyse einen guten Überblick über das Langzeitüberleben von potenziellen Kandidaten für die AS.

Langzeitüberlebensraten einer prospektiven klinischen Studie, die eine invasive Therapie versus einer AS bei FIR PCa-Patienten vergleicht, sind nötig, um die AS als Therapieoption in dieser Risikogruppe besser bewerten zu können. Hierzu sollten weitere Parameter wie beispielsweise die Prostata-Untersuchung mittels mpMRT berücksichtigt werden, um die FIR PCa-Patienten besser stratifizieren und weitere Prädiktoren für besseres und schlechteres Langzeitüberleben identifizieren zu können. Im „Shared Decision Making“ soll die Entscheidung für die bestmögliche Therapie für den jeweiligen PCa-Patienten getroffen werden. Eine individuelle Risikoabwägung und adäquate Beratung zur Therapieentscheidung, sowie eine engmaschige Betreuung der PCa-Patienten ist hierbei wichtig.

6 Literaturverzeichnis

Aghazadeh, M. A., J. Frankel, M. Belanger, T. McLaughlin, J. Tortora, I. Staff und J. R. Wagner (2018). "National Comprehensive Cancer Network(R) Favorable Intermediate Risk Prostate Cancer-Is Active Surveillance Appropriate?" J Urol **199**(5): 1196-1201.

Agrawal, V., X. Ma, J. C. Hu, C. E. Barbieri und H. Nagar (2020). "Active Surveillance for Men with Intermediate Risk Prostate Cancer." J Urol: **205**(1): 115-121.

Ahmad, A. E., P. O. Richard, R. Leao, M. Hajiha, L. J. Martin, M. Komisarenko, R. Grewal, H. Goldberg, S. Salem, K. Jain, A. Oliaei, I. Horyn, N. Timilshina, A. Zlotta, R. Hamilton, G. Kulkarni, N. Fleshner, S. M. H. Alibhaic und A. Finelli (2020). "Does Time Spent on Active Surveillance Adversely Affect the Pathological and Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Delayed Radical Prostatectomy?" J Urol **204**(3): 476-482.

Al Olama, A. A., Z. Kote-Jarai, S. I. Berndt, D. V. Conti, F. Schumacher, Y. Han, S. Benlloch, D. J. Hazelett, Z. Wang, E. Saunders, D. Leongamornlert, S. Lindstrom, S. Jugurnauth-Little, T. Dadaev, M. Tymrakiewicz, D. O. Stram, K. Rand, P. Wan, A. Stram, X. Sheng, L. C. Pooler, K. Park, L. Xia, J. Tyrer, L. N. Kolonel, L. Le Marchand, R. N. Hoover, M. J. Machiela, M. Yeager, L. Burdette, C. C. Chung, A. Hutchinson, K. Yu, C. Goh, M. Ahmed, K. Govindasami, M. Guy, T. L. Tammela, A. Auvinen, T. Wahlfors, J. Schleutker, T. Visakorpi, K. A. Leinonen, J. Xu, M. Aly, J. Donovan, R. C. Travis, T. J. Key, A. Siddiq, F. Canzian, K. T. Khaw, A. Takahashi, M. Kubo, P. Pharoah, N. Pashayan, M. Weischer, B. G. Nordestgaard, S. F. Nielsen, P. Klarskov, M. A. Roder, P. Iversen, S. N. Thibodeau, S. K. McDonnell, D. J. Schaid, J. L. Stanford, S. Kolb, S. Holt, B. Knudsen, A. H. Coll, S. M. Gapstur, W. R. Diver, V. L. Stevens, C. Maier, M. Luedeke, K. Herkommer, A. E. Rinkleb, S. S. Strom, C. Pettaway, E. D. Yeboah, Y. Tettey, R. B. Biritwum, A. A. Adjei, E. Tay, A. Truelove, S. Niwa, A. P. Chokkalingam, L. Cannon-Albright, C. Cybulski, D. Wokolorczyk, W. Kluzniak, J. Park, T. Sellers, H. Y. Lin, W. B. Isaacs, A. W. Partin, H. Brenner, A. K. Dieffenbach, C. Stegmaier, C. Chen, E. L. Giovannucci, J. Ma, M. Stampfer, K. L. Penney, L. Mucci, E. M. John, S. A. Ingles, R. A. Kittles, A. B. Murphy, H. Pandha, A. Michael, A. M. Kierzek, W. Blot, L. B. Signorello, W. Zheng, D. Albanes, J. Virtamo, S. Weinstein, B. Nemesure, J. Carpten, C. Leske, S. Y. Wu, A. Hennis, A. S. Kibel, B. A. Rybicki, C. Neslund-Dudas, A. W. Hsing, L. Chu, P. J. Goodman, E. A. Klein, S. L. Zheng, J. Batra, J. Clements, A. Spurdle, M. R. Teixeira, P. Paulo, S. Maia, C. Slavov, R. Kaneva, V. Mitev, J. S. Witte, G. Casey, E. M. Gillanders, D. Seminara, E. Riboli, F. C. Hamdy, G. A. Coetzee, Q. Li, M. L. Freedman, D. J. Hunter, K. Muir, H. Gronberg, D. E. Neal, M. Southey, G. G. Giles, G. Severi, Breast, C. Prostate Cancer Cohort, P. Consortium, C. Consortium, G.-O. E. Consortium, M. B. Cook, H. Nakagawa, F. Wiklund, P. Kraft, S. J. Chanock, B. E. Henderson, D. F. Easton, R. A. Eeles und C. A. Haiman (2014). "A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer." Nat Genet **46**(10): 1103-1109.

Bill-Axelsson, A., L. Holmberg, H. Garmo, K. Taari, C. Busch, S. Nordling, M. Haggman, S. O. Andersson, O. Andren, G. Steineck, H. O. Adami und J. E.

Johansson (2018). "Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up." N Engl J Med **379**(24): 2319-2329.

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

Caire, A. A., L. Sun, O. Ode, D. A. Stackhouse, K. Maloney, C. Donatucci, V. Mouraviev, T. J. Polascik, C. N. Robertson, D. M. Albala und J. W. Moul (2009). "Delayed prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: how to identify and what are their clinical outcomes?" Urology **74**(3): 643-647.

Carlsson, S., N. Benfante, R. Alvim, D. D. Sjoberg, A. Vickers, V. E. Reuter, S. W. Fine, H. A. Vargas, M. Wiseman, M. Mamoor, B. Ehdaie, V. Laudone, P. Scardino, J. Eastham und K. Touijer (2020). "Long-Term Outcomes of Active Surveillance for Prostate Cancer: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience." J Urol **203**(6): 1122-1127.

Carlsson, S., N. Benfante, R. Alvim, D. D. Sjoberg, A. Vickers, V. E. Reuter, S. W. Fine, H. A. Vargas, M. Wiseman, M. Mamoor, B. Ehdaie, V. Laudone, P. Scardino, J. Eastham und K. Touijer (2020). "Risk of Metastasis in Men with Grade Group 2 Prostate Cancer Managed with Active Surveillance at a Tertiary Cancer Center." J Urol **203**(6): 1117-1121.

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

Castro, E., C. Goh, D. Olmos, E. Saunders, D. Leongamornlert, M. Tymrakiewicz, N. Mahmud, T. Dadaev, K. Govindasami, M. Guy, E. Sawyer, R. Wilkinson, A. Arden-Jones, S. Ellis, D. Frost, S. Peock, D. G. Evans, M. Tischkowitz, T. Cole, R. Davidson, D. Eccles, C. Brewer, F. Douglas, M. E. Porteous, A. Donaldson, H. Dorkins, L. Izatt, J. Cook, S. Hodgson, M. J. Kennedy, L. E. Side, J. Eason, A. Murray, A. C. Antoniou, D. F. Easton, Z. Kote-Jarai und R. Eeles (2013). "Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer." J Clin Oncol **31**(14): 1748-1757.

Choo, R., L. Klotz, C. Danjoux, G. C. Morton, G. DeBoer, E. Szumacher, N. Fleshner, P. Bunting und G. Hruby (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.

Epstein, J. I., M. J. Zelefsky, D. D. Sjoberg, J. B. Nelson, L. Egevad, C. Magi-Galluzzi, A. J. Vickers, A. V. Parwani, V. E. Reuter, S. W. Fine, J. A. Eastham, P. Wiklund, M. Han, C. A. Reddy, J. P. Ciezki, T. Nyberg und E. A. Klein (2016). "A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score." Eur Urol **69**(3): 428-435.

Falagarario, U. G., A. T. Beksac, A. Martini, S. Cumarasamy, A. Gupta, S. Prasad, H. Thulasidass, Q. N. Shah, I. Jayaratna, S. Lewis, A. R. Rastinehad, B. Taouli, L. Cormio, G. Carrieri und A. K. Tewari (2019). "Defining Prostate Cancer at

Favorable Intermediate Risk: The Potential Utility of Magnetic Resonance Imaging and Genomic Tests." J Urol **202**(1): 102-107.

Gearman, D. J., A. Morlacco, J. C. Cheville, L. J. Rangel und R. J. Karnes (2018). "Comparison of Pathological and Oncologic Outcomes of Favorable Risk Gleason Score 3 + 4 and Low Risk Gleason Score 6 Prostate Cancer: Considerations for Active Surveillance." J Urol **199**(5): 1188-1195.

Global Burden of Disease Cancer, C., C. Fitzmaurice, C. Allen, R. M. Barber, L. Barregard, Z. A. Bhutta, H. Brenner, D. J. Dicker, O. Chimed-Orchir, R. Dandona, L. Dandona, T. Fleming, M. H. Forouzanfar, J. Hancock, R. J. Hay, R. Hunter-Merrill, C. Huynh, H. D. Hosgood, C. O. Johnson, J. B. Jonas, J. Khubchandani, G. A. Kumar, M. Kutz, Q. Lan, H. J. Larson, X. Liang, S. S. Lim, A. D. Lopez, M. F. MacIntyre, L. Marczak, N. Marquez, A. H. Mokdad, C. Pinho, F. Pourmalek, J. A. Salomon, J. R. Sanabria, L. Sandar, B. Sartorius, S. M. Schwartz, K. A. Shackelford, K. Shibuya, J. Stanaway, C. Steiner, J. Sun, K. Takahashi, S. E. Vollset, T. Vos, J. A. Wagner, H. Wang, R. Westerman, H. Zeeb, L. Zoeckler, F. Abd-Allah, M. B. Ahmed, S. Alabed, N. K. Alam, S. F. Aldhahri, G. Alem, M. A. Alemayohu, R. Ali, R. Al-Raddadi, A. Amare, Y. Amoako, A. Artaman, H. Asayesh, N. Atnafu, A. Awasthi, H. B. Saleem, A. Barac, N. Bedi, I. Bensenor, A. Berhane, E. Bernabe, B. Betsu, A. Binagwaho, D. Boneya, I. Campos-Nonato, C. Castaneda-Orjuela, F. Catala-Lopez, P. Chiang, C. Chibueze, A. Chitheer, J. Y. Choi, B. Cowie, S. Damtew, J. das Neves, S. Dey, S. Dharmaratne, P. Dhillon, E. Ding, T. Driscoll, D. Ekwueme, A. Y. Endries, M. Farvid, F. Farzadfar, J. Fernandes, F. Fischer, G. H. TT, A. Gebru, S. Gopalani, A. Hailu, M. Horino, N. Horita, A. Hussein, I. Huybrechts, M. Inoue, F. Islami, M. Jakovljevic, S. James, M. Javanbakht, S. H. Jee, A. Kasaeian, M. S. Kedir, Y. S. Khader, Y. H. Khang, D. Kim, J. Leigh, S. Linn, R. Lunevicius, H. M. A. El Razek, R. Malekzadeh, D. C. Malta, W. Marcenes, D. Markos, Y. A. Melaku, K. G. Meles, W. Mendoza, D. T. Mengiste, T. J. Meretoja, T. R. Miller, K. A. Mohammad, A. Mohammadi, S. Mohammed, M. Moradi-Lakeh, G. Nagel, D. Nand, Q. Le Nguyen, S. Nolte, F. A. Ogbo, K. E. Oladimeji, E. Oren, M. Pa, E. K. Park, D. M. Pereira, D. Plass, M. Qorbani, A. Radfar, A. Rafay, M. Rahman, S. M. Rana, K. Soreide, M. Satpathy, M. Sawhney, S. G. Sepanlou, M. A. Shaikh, J. She, I. Shiue, H. R. Shore, M. G. Shrima, S. So, S. Soneji, V. Stathopoulou, K. Stroumpoulis, M. B. Sufiyan, B. L. Sykes, R. Tabares-Seisdedos, F. Tadese, B. A. Tedla, G. A. Tessema, J. S. Thakur, B. X. Tran, K. N. Ukwaja, B. S. C. Uzochukwu, V. V. Vlassov, E. Weiderpass, M. Wubshet Terefe, H. G. Yebyo, H. H. Yimam, N. Yonemoto, M. Z. Younis, C. Yu, Z. Zaidi, M. E. S. Zaki, Z. M. Zenebe, C. J. L. Murray und M. Naghavi (2017). "Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study." JAMA Oncol **3**(4): 524-548.

Godtman, R. A., E. Holmberg, A. Khatami, C. G. Pihl, J. Stranne und J. Hugosson (2016). "Long-term Results of Active Surveillance in the Goteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial." Eur Urol **70**(5): 760-766.

Hamdy, F. C., J. L. Donovan, J. A. Lane, M. Mason, C. Metcalfe, P. Holding, M. Davis, T. J. Peters, E. L. Turner, R. M. Martin, J. Oxley, M. Robinson, J. Staffurth, E. Walsh, P. Bollina, J. Catto, A. Doble, A. Doherty, D. Gillatt, R. Kockelbergh, H. Kynaston, A. Paul, P. Powell, S. Prescott, D. J. Rosario, E. Rowe, D. E. Neal und

- T. S. G. Protec (2016). "10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer." N Engl J Med **375**(15): 1415-1424.
- Hatzinger, M., R. Hubmann, F. Moll und M. Sohn (2012). "[The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]." Aktuelle Urol **43**(4): 228-230.
- Hemminki, K. und K. Czene (2002). "Attributable risks of familial cancer from the Family-Cancer Database." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **11**(12): 1638-1644.
- Herkommer, K., N. Maier, D. P. Ankerst, S. Schiele, J. E. Gschwend und V. H. Meissner (2021). "No detrimental effect of a positive family history on postoperative upgrading and upstaging in men with low risk and favourable intermediate-risk prostate cancer: implications for active surveillance." World J Urol **39**(7): 2499-2506.
- Kane, C. J., S. E. Eggener, A. W. Shindel und G. L. Andriole (2017). "Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review." Eur Urol Focus **3**(4-5): 487-497.
- Klotz, L., D. Vesprini, P. Sethukavalan, V. Jethava, L. Zhang, S. Jain, T. Yamamoto, A. Mamedov und A. Loblaw (2015). "Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer." J Clin Oncol **33**(3): 272-277.
- Kurbegovic, S., K. D. Berg, F. B. Thomsen, L. Gruschy, P. Iversen, K. Brasso und M. A. Roder (2017). "The risk of biochemical recurrence for intermediate-risk prostate cancer after radical prostatectomy." Scand J Urol **51**(6): 450-456.
- Lassmann, I., A. Dinkel, B. Marten-Mittag, M. Jahnen, H. Schulwitz, J. E. Gschwend und K. Herkommer (2021). "Benefit finding in long-term prostate cancer survivors." Support Care Cancer **29**(8): 4451-4460.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2021). "S3-Leitlinie Prostatakarzinom" Langversion 6.2, AWMF-Registernummer: 043/022OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom>
- Liesenfeld, L., M. Kron, J. E. Gschwend und K. Herkommer (2017). "Prognostic Factors for Biochemical Recurrence More than 10 Years after Radical Prostatectomy." J Urol **197**(1): 143-148.
- Loeb, S., Y. Folkvaljon, C. Curnyn, D. Robinson, O. Bratt und P. Stattin (2017). "Uptake of Active Surveillance for Very-Low-Risk Prostate Cancer in Sweden." JAMA Oncol **3**(10): 1393-1398.
- Meissner, V. H., J. G. H. Struh, M. Kron, L. A. Liesenfeld, S. Kranz, J. E. Gschwend und K. Herkommer (2020). "The role of fatal family history and mode of inheritance in prostate cancer for long-term outcomes following radical prostatectomy." World J Urol **38**(12): 3091-3099.
- Meissner, V. H., M. Woll, D. P. Ankerst, S. Schiele, J. E. Gschwend und K. Herkommer (2021). "Long-term and pathological outcomes of low- and

intermediate-risk prostate cancer after radical prostatectomy: implications for active surveillance." World J Urol **39**(10): 3763-3770.

Mohler, J. L., E. S. Antonarakis, A. J. Armstrong, A. V. D'Amico, B. J. Davis, T. Dorff, J. A. Eastham, C. A. Enke, T. A. Farrington, C. S. Higano, E. M. Horwitz, M. Hurwitz, J. E. Ippolito, C. J. Kane, M. R. Kuettel, J. M. Lang, J. McKenney, G. Netto, D. F. Penson, E. R. Plimack, J. M. Pow-Sang, T. J. Pugh, S. Richey, M. Roach, S. Rosenfeld, E. Schaeffer, A. Shabsigh, E. J. Small, D. E. Spratt, S. Srinivas, J. Tward, D. A. Shead und D. A. Freedman-Cass (2019). "Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." J Natl Compr Canc Netw **17**(5): 479-505.

Musunuru, H. B., T. Yamamoto, L. Klotz, G. Ghanem, A. Mamedov, P. Sethukavalan, V. Jethava, S. Jain, L. Zhang, D. Vesprini und A. Loblaw (2016). "Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience." J Urol **196**(6): 1651-1658.

Nyame, Y. A., N. Almassi, S. C. Haywood, D. J. Greene, V. Ganesan, C. Dai, J. Zabell, C. Reichard, H. Arora, A. Zampini, A. Crane, D. Hettel, A. Elshafei, K. Fareed, R. J. Stein, R. K. Berglund, M. Gong, J. S. Jones, E. A. Klein und A. J. Stephenson (2017). "Intermediate-Term Outcomes for Men with Very Low/Low and Intermediate/High Risk Prostate Cancer Managed by Active Surveillance." J Urol **198**(3): 591-599.

Paiss, T., K. Herkommer, A. Chab, J. Haussler, W. Vogel, J. E. Gschwend und R. E. Hautmann (2002). "[Familial prostate carcinoma in Germany]." Urologe A **41**(1): 38-43.

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

Ploussard, G., H. Isbarn, A. Briganti, P. Sooriakumaran, C. I. Surcel, L. Salomon, M. Freschi, C. Mirvald, H. G. van der Poel, A. Jenkins, P. Ost, I. M. van Oort, O. Yossepowitch, G. Giannarini, R. C. van den Bergh und U. Members of the Prostate Cancer Working Group of the Young Academic Urologists Working Party of the European Association of (2015). "Can we expand active surveillance criteria to include biopsy Gleason 3+4 prostate cancer? A multi-institutional study of 2,323 patients." Urol Oncol **33**(2): 71.e1-71.e719.

Raldow, A. C., D. Zhang, M. H. Chen, M. H. Braccioforte, B. J. Moran und A. V. D'Amico (2015). "Risk Group and Death From Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance in Men With Favorable Intermediate-Risk Prostate Cancer." JAMA Oncol **1**(3): 334-340.

Robert Koch Institut (2019). "Prostata. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [Cancer in Germany 2015/2016]. 12. Ausgabe" Zentrum für Krebsregisterdaten and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Berlin: 98-101. DOI: [10.25646/5977](https://doi.org/10.25646/5977)

Sanda, M. G., J. A. Cadeddu, E. Kirkby, R. C. Chen, T. Crispino, J. Fontanarosa, S. J. Freedland, K. Greene, L. H. Klotz, D. V. Makarov, J. B. Nelson, G.

Rodrigues, H. M. Sandler, M. E. Taplin und J. R. Treadwell (2018). "Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options." J Urol **199**(3): 683-690.

Siegel, D. A., M. E. O'Neil, T. B. Richards, N. F. Dowling und H. K. Weir (2020). "Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity - United States, 2001-2017." MMWR Morb Mortal Wkly Rep **69**(41): 1473-1480.

Siegel, R. L., K. D. Miller, H. E. Fuchs und A. Jemal (2021). "Cancer Statistics, 2021." CA Cancer J Clin **71**(1): 7-33.

Stonier, T., A. L. Tin, D. D. Sjoberg, G. Jibara, A. J. Vickers, S. Fine und J. Eastham (2021). "Selecting Patients with Favorable Risk, Grade Group 2 Prostate Cancer for Active Surveillance-Does Magnetic Resonance Imaging Have a Role?" J Urol **205**(4): 1063-1068.

Tan, S. H., G. Petrovics und S. Srivastava (2018). "Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities." Int J Mol Sci **19**(4): 1255.

Thomsen, F. B., H. Jakobsen, N. C. Langkilde, M. Borre, E. B. Jakobsen, A. Frey, L. Lund, D. Lunden, C. Dahl, J. T. Helgstrand und K. Brasso (2019). "Active Surveillance for Localized Prostate Cancer: Nationwide Observational Study." J Urol **201**(3): 520-527.

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

Weissbach, L., S. Stuerzebecher, E. Mumperow, T. Klotz und D. Schnell (2016). "HAROW: the first comprehensive prospective observational study comparing treatment options in localized prostate cancer." World J Urol **34**(5): 641-647.

Wilt, T. J., K. M. Jones, M. J. Barry, G. L. Andriole, D. Culkin, T. Wheeler, W. J. Aronson und M. K. Brawer (2017). "Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer." N Engl J Med **377**(2): 132-142.

Wilt, T. J., T. N. Vo, L. Langsetmo, P. Dahm, T. Wheeler, W. J. Aronson, M. R. Cooperberg, B. C. Taylor und M. K. Brawer (2020). "Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT)." Eur Urol **77**(6): 713-724.

Yamamoto, T., H. B. Musunuru, D. Vesprini, L. Zhang, G. Ghanem, A. Loblaw und L. Klotz (2016). "Metastatic Prostate Cancer in Men Initially Treated with Active Surveillance." J Urol **195**(5): 1409-1414.

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

Zumsteg, Z. S., D. E. Spratt, I. Pei, Z. Zhang, Y. Yamada, M. Kollmeier und M. J. Zelefsky (2013). "A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy." Eur Urol **64**(6): 895-902.

7 Publikation

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden erstmalig in Teilen im Journal „World Journal of Urology“ publiziert.

Artikel: in „World Journal of Urology“. Veröffentlicht am 10. Mai 2021.

„Long-term and pathological outcomes of low- and intermediate-risk prostate cancer after radical prostatectomy: implications for active surveillance“

Valentin H. Meissner, Mira Woll, Donna P. Ankerst, Stefan Schiele, Jürgen E. Gschwend, Kathleen Herkommer



Long-term and pathological outcomes of low- and intermediate-risk prostate cancer after radical prostatectomy: implications for active surveillance

Valentin H. Meissner¹ · Mira Woll¹ · Donna P. Ankerst² · Stefan Schiele¹ · Jürgen E. Gschwend¹ · Kathleen Herkommer¹

Received: 13 March 2021 / Accepted: 27 April 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Purpose The safety of active surveillance (AS) in favorable intermediate-risk (FIR) prostate cancer (PCa) remains uncertain. To provide guidance on clinical decision-making, we examined long-term and pathological outcomes of low-risk and intermediate-risk PCa patients after radical prostatectomy (RP).

Methods The study involved 5693 patients diagnosed between 1994 and 2019 with low-risk, FIR, and unfavorable intermediate-risk (UIR) PCa (stratification according to the AUA guidelines) who underwent RP. Pathological outcomes were compared, and Kaplan–Meier analysis determined biochemical recurrence-free survival (BRFS) and cancer-specific survival (CSS) at 5, 10, 15, and 20 years. Multiple Cox regression was used to simultaneously control for relevant confounders.

Results Those at FIR had higher rates of upgrading and upstaging (12.8% vs. 7.2%, $p < 0.001$; 19.8% vs. 12.0%, $p < 0.001$) as well as pathological tumor and node stage ($\geq pT3a$: 18.8% vs. 11.6%, $p < 0.001$; pN1: 2.7% vs. 0.8%, $p > 0.001$) compared to patients at low risk. The 20-year BRFS was 69%, 65%, and 44% and the 20-year CSS was 98%, 95%, and 89% in low-risk, FIR, and UIR patients. On multiple Cox regression, FIR was not associated with a worse BRFS (HR 1.07, CI 0.87–1.32), UIR was associated with a worse BRFS (HR 1.49, CI 1.20–1.85).

Conclusion Patients at FIR had only slightly worse pathological and long-term outcomes compared to patients at low risk, whereas the difference compared to patients at UIR was large. This emphasizes AS in these patients as a possible treatment strategy in well-counseled patients.

Keywords Active surveillance · Favorable intermediate risk · Oncological outcome · Radical prostatectomy · Prostate cancer

Introduction

Active surveillance (AS) has become a widely accepted standard of care in low-risk prostate cancer (PCa) to reduce overtreatment and associated morbidity. AS offers the benefit of preservation of quality of life while retaining the assurance of definitive treatment if required. Cancer-specific

survival (CSS) rates of AS in low-risk PCa have been reported to be consistent with those of radiation therapy or surgery [1, 2]. The use of AS in intermediate-risk PCa patients is steadily increasing [3]. Recently, various guidelines, including those of American Urological Association (AUA) and National Comprehensive Cancer Network (NCCN), have designated AS as an acceptable management strategy in men with favorable intermediate-risk (FIR) PCa [4–6]. Furthermore, multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) showed improvements in risk stratification of men on AS and was recommended for enhancing enrollment and monitoring decisions [7, 8]. However, data on the safety of AS in these patients are inconsistent and limited relative to data supporting the safety of AS in men at low risk [9, 10]. A recent study reported on the safety of AS in the short term for selected and closely monitored men

✉ Valentin H. Meissner
valentin.meissner@tum.de

¹ Department of Urology, Klinikum rechts der Isar, School of Medicine, Technical University of Munich, Ismaninger Strasse 22, 81675 Munich, Germany

² Departments of Mathematics and Life Sciences, Technical University of Munich, Munich, Germany

with Grade Group (GG) 2 PCa [11]. In contrast, a prospective cohort study reported on the feasibility of AS in FIR PCa patients with biopsy GG 1 and PSA greater than 10 ng/ml as a safe treatment strategy; the presence of biopsy GG 2, however, increased the risk of metastatic disease [9]. A further study reported higher rates of adverse pathological outcomes and shorter times to biochemical recurrence in FIR PCa patients compared to patients at low risk after radical prostatectomy (RP) [12]. Another large comparative cohort study of men treated with RP reported additionally worse overall survival in patients classified at FIR compared to low risk [13]. Results of these and previous studies regarding metastasis and survival outcomes did not comprehensively control for relevant confounders and were often limited by either the low number of patients included or the short duration of follow-up. Additionally, information on risk factors, such as ethnicity or a positive family history, were lacking.

To address this void and provide guidance on selecting FIR PCa patients for AS, this study examined long-term outcomes up to 20 years, comprising biochemical recurrence-free survival (BRFS), CSS and adverse surgical pathology, for low-risk and FIR PCa patients after RP, controlling for relevant confounders, including a detailed family history of cancer.

Patients and methods

Database and study population

Analyses were based on the nationwide multicenter German Familial Prostate Cancer prospective study, which has surveyed newly diagnosed patients with PCa independent of family history since 1994 [14, 15]. Informed consent was obtained from each patient. The study was approved by the ethical review committee of the Technical University of Munich. For the current analysis, we retrospectively identified patients diagnosed between 1994 and 2019 with low-risk, FIR or unfavorable intermediate-risk (UIR) histologically confirmed PCa treated with RP. Patients with neoadjuvant hormone therapy or other first-line therapies were excluded. As per AUA guidelines [5], low-risk PCa was defined as clinical T1c–T2a, biopsy GG 1, and PSA < 10 ng/ml, and FIR was defined as clinical T1c–T2a, biopsy GG 1, PSA 10–20 ng/ml or clinical T1c–T2a, biopsy GG 2, PSA < 10 ng/ml. An UIR group was also identified for comparison purposes as clinical T2b–T2c, biopsy GG 2, PSA < 10 ng/ml, or clinical T1c–T2c, biopsy GG 2, PSA 10–20 ng/ml, or clinical T1c–T2c, biopsy GG 3, PSA < 20 ng/ml. Gleason score was assigned according to the ISUP (International Society of Urological Pathology) Grade Group designations [16] following current practice.

Sociodemographic and clinical data included age at surgery, family history of PCa [hereditary according to the Johns Hopkins criteria [17], first-degree (1 first-degree relative with PCa), non (no first-degree relatives with PCa)], fatal family history of PCa, other cancer family history, secondary cancer, PSA at diagnosis, and digital rectal examination (DRE). Pathological and follow-up data included postoperative upgrading (defined as postoperative GG \geq 3 tumor in RP) and upstaging (defined as pT3–pT4 or pN1 disease at RP), pathological tumor and node stage according to the TNM classification, surgical margin, pathological GG at RP, adjuvant radiotherapy, and adjuvant hormone therapy. Pathological staging was classified or reclassified for patients diagnosed before 2002 using the UICC TNM classification 2002. BRFS was defined as PSA \leq 0.2 ng/ml and assessed by clinical reports. CSS was determined by clinical reports and verified by the course of the disease.

Statistical analysis

Chi-square and Kruskal–Wallis tests were used to compare categorical and continuous variables between low-risk, FIR, and UIR PCa patients. Kaplan–Meier analysis was performed to determine BRFS and CSS rates at 5, 10, 15, and 20 years with 95% confidence intervals (CI) for the low, FIR and UIR groups. Potential prognostic factors for BRFS and CSS were examined using single Cox regression, with multiple Cox regression with backward elimination (selection level 5%) employed to simultaneously control for relevant confounders for the assessment of effect of risk group (low, FIR, UIR) on BRFS and CSS. Hazard ratios (HR) with 95% CIs and two-sided *p* values were calculated, with statistical significance set at the 0.05 level. All analyses were conducted using SAS 9.4.

Results

Overall, 5693 patients were included for the analysis, comprising 45.8% ($n = 2607$), 26.1% ($n = 1484$), and 28.1% ($n = 1602$) low-risk, FIR, and UIR PCa patients, respectively (Table 1). Patients with FIR PCa were more likely to be postoperatively upgraded and upstaged compared to low-risk PCa patients (12.8% vs. 7.2%, $p < 0.001$ and 19.8% vs. 12.0%, $p < 0.001$). Overall stage and grade migration toward non-organ confined disease/lymph node invasion and higher GG increased over the study period (Supplementary Table 1). Those with UIR PCa were more likely to have adverse pathological features including pathological tumor stage (\geq pT3a: 37.5% vs. 18.8% and 11.6%, $p < 0.001$), pathological node stage (pN1: 8.8% vs. 2.7% and 0.8%, $p > 0.001$), and pathological GG at RP (GG \geq 2: 89.9% vs. 62.3% and 29.4%, $p < 0.001$) compared to patients at FIR

Table 1 Comparison of demographic and clinical characteristics, and pathological outcomes of low-risk, FIR, and UIR PCa patients

Factor	Low-risk (<i>n</i> = 2607)	FIR (<i>n</i> = 1484)	UIR (<i>n</i> = 1602)	<i>p</i> value
Median age at surgery, <i>y</i> (IQR)	64.6 (8.4)	65.0 (9.0)	66.2 (8.7)	<0.001
Family history of PCa, <i>n</i> (%)				<0.001
Non	1931 (74.1)	1126 (75.9)	1230 (76.8)	
First-degree	465 (17.8)	283 (19.1)	296 (18.5)	
Hereditary	211 (8.1)	75 (5.0)	76 (4.7)	
Fatal family history of PCa, <i>n</i> (%)	104 (4.0)	53 (3.6)	38 (2.4)	0.020
Other cancer family history, <i>n</i> (%)	1323 (50.8)	704 (47.5)	758 (47.3)	0.041
Secondary urologic cancer, <i>n</i> (%)	83 (3.2)	56 (3.8)	46 (2.9)	0.357
Secondary non-urologic cancer, <i>n</i> (%)	264 (10.1)	123 (8.3)	124 (7.7)	0.018
Median PSA at diagnosis, ng/mL (IQR)	5.8 (2.8)	8.5 (6.2)	8.1 (4.3)	<0.001
Suspicious DRE, <i>n</i> (%)	569 (21.8)	304 (20.5)	1039 (64.9)	<0.001
Postoperative upgrading, <i>n</i> (%)	183 (7.2)	185 (12.8)	–	<0.001
Postoperative upstaging, <i>n</i> (%)	313 (12.0)	294 (19.8)	627 (39.1)	<0.001
Pathological tumor stage, <i>n</i> (%)				<0.001
≤pT2c	2304 (88.4)	1205 (81.2)	999 (62.4)	
≥pT3a	303 (11.6)	279 (18.8)	603 (37.6)	
Pathological node stage, <i>n</i> (%)				<0.001
pN0	2582 (99.2)	1443 (97.3)	1461 (91.2)	
pN1	21 (0.8)	40 (2.7)	141 (8.8)	
Surgical margin, <i>n</i> (%)				<0.001
R0	1631 (88.8)	1020 (88.4)	1059 (80.4)	
R1	205 (11.2)	134 (11.6)	258 (19.6)	
Pathological Grade Group, <i>n</i> (%)				<0.001
1	1783 (70.6)	543 (37.7)	159 (10.1)	
2/3	86 (3.4)	34 (2.3)	91 (5.8)	
2	512 (20.3)	693 (48.1)	715 (45.5)	
3	96 (3.8)	124 (8.6)	471 (30.0)	
4	49 (1.9)	48 (3.3)	135 (8.6)	
Adjuvant radiotherapy, <i>n</i> (%)	89 (3.4)	69 (4.7)	131 (8.2)	<0.001
Adjuvant hormone therapy, <i>n</i> (%)	53 (2.0)	54 (3.6)	124 (7.7)	<0.001

PCa prostate cancer, FIR favorable intermediate risk, UIR unfavorable intermediate risk, PSA prostate-specific antigen, DRE digital rectal examination

and low risk, respectively. Furthermore, adjuvant radiotherapy and hormone therapy were more often administered for UIR PCa patients compared to FIR PCa patients and those had more often adjuvant therapy compared to low-risk PCa patients (8.2% vs. 4.7% vs. 3.4%, $p < 0.001$ and 7.7% vs. 3.6% vs. 2.0%, $p < 0.001$) (Table 1).

Kaplan–Meier estimated BRFs rates (Fig. 1a) and CSS rates (Fig. 1b) at 5, 10, 15, and 20 years after RP differed significantly among all three different risk groups ($p < 0.001$). 20-year BRFs was 69%, 65%, and 44% in low-risk, FIR, and UIR PCa patients, respectively (Fig. 1a), while 20-year CSS was 98%, 95%, and 89%, respectively. FIR and UIR PCa were both associated with worse BRFs compared to low risk in the unadjusted Cox regression analysis of risk group alone (HR 1.42, CI 1.17–1.71 for FIR versus low risk; HR 2.83, CI 2.40–3.32 for UIR versus low risk). When adjusting for potential confounder variables, FIR PCa was not associated

with worse BRFs compared to low-risk, UIR PCa still was (HR 1.49, CI 1.20–1.85). Concerning CSS, UIR PCa was associated with worse CSS in the single Cox regression (HR 4.69, CI 2.57–8.58), but not after adjustment for potential confounders (Table 2).

Discussion

The recognition of the heterogeneity of intermediate-risk PCa has led to increasing interest in expanding the indication for AS to patients with FIR PCa [18]. Although several guidelines have recently added AS as a feasible management option in FIR PCa patients, the safety of this approach remains controversial, since there is no randomized controlled trial comparing this subgroup to low-risk PCa patients and results about long-term outcomes with large

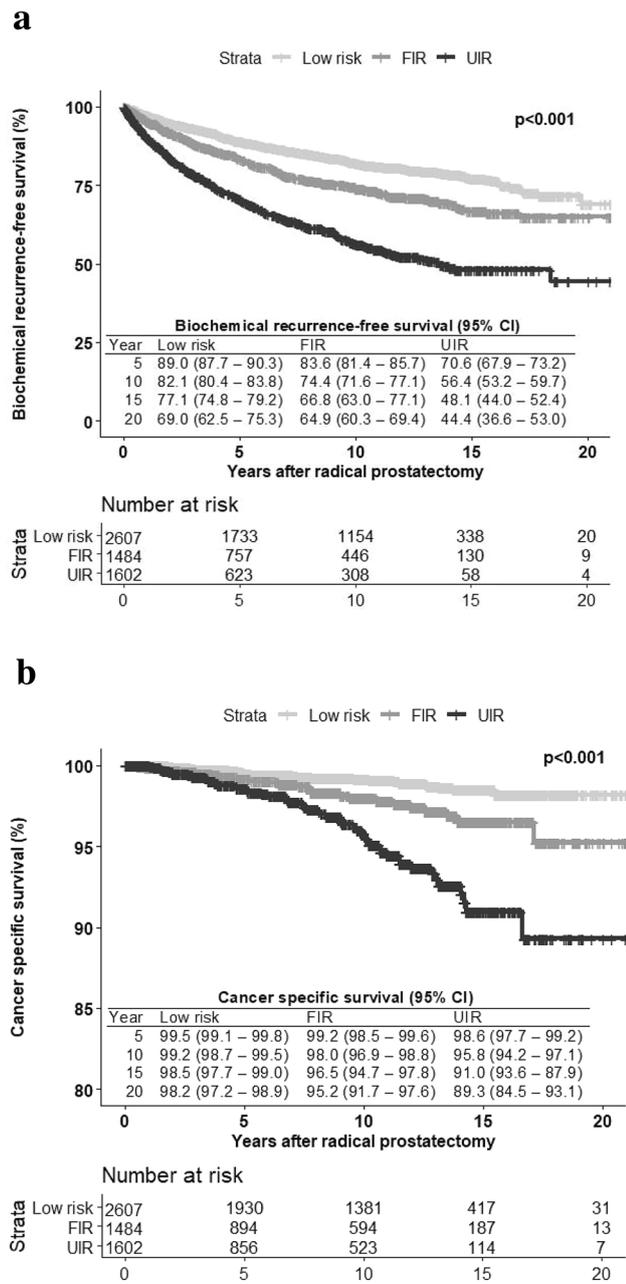


Fig. 1 a Kaplan–Meier curves for biochemical recurrence-free survival and **b** cancer-specific survival

sample sizes are lacking. The current study serves as a contemporary review of pathological outcomes and provides long-term outcomes in a large sample of this patient population.

Rates of postoperative upgrading and upstaging were both higher in FIR PCa patients compared to patients at low-risk and those with FIR PCa were more likely to have adverse pathological features including pathological tumor and node stage, pathological GG at RP, and they had more often adjuvant radiotherapy and hormone therapy. The higher rates

of postoperative upgrading and upstaging should be considered and discussed with patients if they strongly favor AS, however, it is noteworthy that absolute difference in adverse pathological features such as organ confined disease and pathological node stage was only about 7% and 2%, respectively. Additionally, there was no difference concerning surgical margin. Previous studies showed largely comparable results regarding pathological results [12, 13, 19]. Rates of upgrading and upstaging, respectively, were slightly lower (7.2–19.8% vs. 6.8–27.4%) compared to results in the recent literature [12, 13, 20]. However, it is important to note that definitions varied compared to the current study, since upgrading and upstaging were often combined to the term adverse pathology.

BRFS at 15 years was 77%, 67%, and 48% in patients with low-risk, FIR, and UIR PCa, respectively. Interestingly, absolute difference of long-term BRFS at 20 years became smaller between patients with low risk and FIR [4% (69% vs. 65%)], whereas the difference to UIR was still very large [18% (65% vs. 43%)]. When adjusting for other relevant factors in the multiple Cox regression analysis, FIR PCa was not associated with a worse BRFS (HR 1.07, CI 0.87–1.32). In contrast, UIR PCa was associated with a worse BRFS (HR 1.49, CI 1.20–1.85), which shows that a difference clearly exists between FIR and UIR. This is in line with findings of Aghazadeh et al. investigating a shorter follow-up of 3686 patients after RP. After controlling for year of surgery, FIR did not differ significantly from patients at low risk; however, UIR PCa was associated with a worse 5-year BRFS [12].

In the current study, CSS at 15 and 20 years was high among all three subgroups [99% (low risk) vs. 97% (FIR) vs. 91% (UIR); $p < 0.001$] and [98% (low risk) vs. 95% (FIR) vs. 89% (UIR); $p < 0.001$], respectively. However, CSS rates of FIR were closer to low-risk than to UIR PCa patients. Once again, this emphasizes the existence of FIR as an own risk group and the feasibility of AS in the well-counseled patient. Moreover, after adjusting for other factors neither FIR nor UIR was associated with a worse CSS. In the AS screening arm of the Göteborg trial, CSS at 15 years was lower for the intermediate-risk group compared to our results (90% vs. 97%); however, they did not distinguish between FIR and UIR, explaining the different results [21]. In the Sunnybrook AS cohort, 15-year CSS for intermediate-risk cases was 89%, and for low-risk cases 97%. Whereas the estimates for low-risk cases are comparable to ours, the estimates of intermediate-risk cases are considerably higher. Once again, in the study design, there was no clear differentiation between FIR and UIR cases [9].

The current study provides additional data that a positive family history or a fatal family history of PCa is not associated with a higher risk of worse long-term outcomes, i.e., BRFS and CSS, respectively, in FIR PCa patients.

Table 2 Single and multiple Cox regression of potential prognostic factors for BRFS and CSS

Factors	BRFS						CSS					
	Single Cox regression			Multiple Cox regression ^a			Single Cox regression			Multiple Cox regression ^a		
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Risk stratification (ref: low-risk PCa)			<0.001			<0.001			<0.001			<0.001
FIR PCa	1.42	[1.17; 1.71]		1.07	[0.87; 1.32]		1.62	[0.76; 3.42]				
UIR PCa	2.83	[2.40; 3.32]		1.49	[1.20; 1.85]		4.69	[2.57; 8.58]				
Age at surgery			0.024									0.003
Continuous	1.01	[1.01; 1.02]					1.07	[1.02; 1.12]				0.599
Family history of PCa (ref: non)			0.532									
First degree	1.04	[0.87; 1.25]					0.77	[0.38; 1.58]				
Hereditary	1.16	[0.89; 1.52]					1.31	[0.56; 3.07]				
Fatal family history of PCa (ref: non)			0.290									0.976
Yes	0.81	[0.55; 1.19]					0.98	[0.31; 3.14]				0.636
Other cancer family history (ref: non)			0.783									
Yes	0.98	[0.85; 1.13]					0.89	[0.53; 1.47]				0.444
Secondary urologic cancer (ref: non)			0.403									
Yes	0.84	[0.55; 1.28]					0.46	[0.06; 3.34]				0.890
Secondary non-urologic cancer (ref: non)			0.500									
Yes	0.92	[0.72; 1.18]					0.94	[0.41; 2.19]				<0.001
PSA at diagnosis (ng/mL)			<0.001									<0.001
Continuous	1.09	[1.08; 1.11]		1.04	[1.02; 1.06]		1.16	[1.10; 1.22]		1.09	[1.03; 1.17]	0.007
DRE (ref: non-suspicious)			<0.001									<0.001
Suspicious	1.39	[1.21; 1.60]					2.63	[1.57; 4.41]				<0.001
Pathological tumor stage (ref: pT2)			<0.001									<0.001
≥ pT3a	3.20	[2.77; 3.69]		1.99	[1.68; 2.36]		7.07	[4.18; 11.96]		2.80	[1.50; 5.22]	0.001
Pathological node stage (ref: pN0)			<0.001									<0.001
pN1	4.74	[3.73; 6.02]		2.04	[1.53; 2.72]		7.80	[3.95; 15.41]				<0.001
Surgical margin (ref: R0)			<0.001									<0.001
R1	2.54	[2.16; 2.98]		1.69	[1.39; 2.05]		3.81	[2.25; 6.45]		2.01	[1.09; 3.69]	0.024
Pathological Grade Group (ref: 1)			<0.001									<0.001
2/3	2.39	[1.72; 3.31]		1.78	[1.27; 2.49]		3.88	[1.10; 14.34]		2.33	[0.61; 8.97]	<0.001
2	1.87	[1.58; 2.23]		1.35	[1.116; 1.635]		4.41	[2.00; 9.72]		3.09	[1.33; 7.16]	
3	3.40	[2.75; 4.19]		1.85	[1.455; 2.360]		7.28	[2.88; 18.45]		3.95	[1.44; 10.84]	
4-5	4.31	[3.35; 5.56]		2.01	[1.499; 2.703]		24.41	[11.03; 54.02]		10.90	[4.37; 27.20]	
Adjuvant radiotherapy (ref: no)			<0.001									0.033
Yes	2.06	[1.62; 2.62]		0.66	[0.500; 0.879]		2.35	[1.07; 5.18]				

Table 2 (continued)

Factors	BRFS			CSS		
	Single Cox regression	Multiple Cox regression ^a	Multiple Cox regression ^a	Single Cox regression	Multiple Cox regression ^a	Multiple Cox regression ^a
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Adjuvant hormone therapy (ref: no)			<0.001			<0.001
Yes	2.60	[2.00; 3.36]		5.06	[2.57; 9.99]	

BRFS biochemical recurrence-free survival, CSS cancer-specific survival, HR hazard ratio, CI confidence interval, FIR favorable intermediate risk, UIR unfavorable intermediate risk, PSA prostate-specific antigen

^aWith backward elimination (selection level 5%)

Additionally, recent data from a cross-sectional study of our own group indicated no detrimental effect of a positive family history on postoperative upgrading and upstaging in FIR PCa [22]. Thus, patients at FIR with a positive family history could be reassured that their positive family history is not a reason to refrain from AS if they favor it.

In the current analysis, we observed a significant difference in adverse pathological features between patients at low risk and those at FIR; however, long-term outcomes revealed only slight differences between them. On the other hand, differences between FIR and UIR were very large supporting different treatment strategies between these groups such as AS. However, patients must be informed that the evidence supporting definitive treatment is more robust compared to AS. Additionally, patients should be aware of that when AS is selected as first-line management strategy, a considerable amount of men with FIR eventually proceed with definitive treatment the following years. However, there is evidence that a period of AS does not result in worse outcomes compared to patients undergoing up-front RP [23]. Finally, shared decision-making and adequate patient counseling is paramount in reaching appropriate treatment decisions.

Limitations of the current study include its retrospective nature and that data were derived from a RP cohort so that results may be subject to selection bias. Furthermore, there was not a central pathology review of the biopsy and prostatectomy specimen increasing the risk of inter-observer variation of pathological features. In addition, our database does not provide information about the use of preoperative mpMRI and targeted biopsies in our patient population. This might lead to increased rates of upgrading and upstaging compared to patients diagnosed with mpMRI and targeted biopsies. Therefore, we additionally assessed whether stage and grade migration changed over the study period trying to investigate indirectly the impact of modern diagnostic pathways implemented in the past decade. However, stage and grade migration even increased toward non-organ confined disease/lymph node invasion and higher GG over the study period suggesting that the use of additional mpMRI might be low in the current sample and that there are other unknown factors leading to these increased rates. Furthermore, it should be kept in mind when interpreting results of the current analysis that a patient of a certain risk group in the modern era might differ from one diagnosed one or even two decades ago, particularly in the method of diagnosis. Eventually, data such as perineural invasion, number of positive cores, percentage PCa in a core, and PSA density were lacking and not included in the analysis. Despite these limitations, our data provide important information about long-term outcomes of low-risk, FIR, and UIR PCa patients in a large nationwide, population-based sample with verified, complete, and detailed information about family history of PCa. Nowadays, use of contemporary technology including

genomics and mpMRI is steadily increasing and may refine risk stratification, especially in the intermediate-risk group.

Conclusion

Results of the current study indicated that FIR PCa patients are more likely to have worse pathological outcomes compared to those at low risk. However, the absolute differences are small- and long-term outcomes differed only slightly between low-risk and FIR PCa patients, whereas the difference between FIR and UIR was very large. This emphasizes the role of AS in FIR PCa patients as an appropriate treatment strategy in the well-counseled patient. Nevertheless, shared decision-making and adequate patient counseling have the key role in reaching the best decision for each patient.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03717-2>.

Author contributions VHM: Protocol and project development, supervision, data management, data analysis, manuscript writing and editing; MW: Data collection and data management, manuscript editing; DPA: Data analysis, and manuscript editing; SS: Data management, data analysis, manuscript editing; JEG: Project development, supervision, manuscript editing; KH: Project development, supervision, data collection, data management, manuscript editing.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. There was no funding provided for this study.

Data availability The datasets generated during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval The study was approved by the ethical review committee of the Technical University of Munich.

Consent to participate Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, Yamamoto T, Mamedov A, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1192>
2. Carlsson S, Benfante N, Alvim R et al (2020) Long-term outcomes of active surveillance for prostate cancer: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *J Urol* 203:1122–1127. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000713>
3. Agrawal V, Ma X, Hu JC, Barbieri CE, Nagar H (2021) Active surveillance for men with intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 205:115–121. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001241>
4. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ et al (2019) Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 17:479–505. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0023>
5. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E et al (2018) Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline part I: risk stratification, shared decision making, and care options. *J Urol* 199:683–690. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.095>
6. Klotz L (2020) Active surveillance in intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int* 125:346–354. <https://doi.org/10.1111/bju.14935>
7. Ploussard G, Beauval JB, Lesourd M et al (2020) Performance of systematic, MRI-targeted biopsies alone or in combination for the prediction of unfavourable disease in MRI-positive low-risk prostate cancer patients eligible for active surveillance. *World J Urol* 38:663–671. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02848-x8>
8. Björnebo L, Olsson H, Nordström T et al (2020) Predictors of adverse pathology on radical prostatectomy specimen in men initially enrolled in active surveillance for low-risk prostate cancer. *World J Urol*. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03394-7>
9. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L et al (2016) Active surveillance for intermediate risk prostate cancer: survival outcomes in the Sunnybrook experience. *J Urol* 196:1651–1658. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.102>
10. Yamamoto T, Musunuru HB, Vesprini D et al (2016) Metastatic prostate cancer in men initially treated with active surveillance. *J Urol* 195:1409–1414. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.11.075>
11. Carlsson S, Benfante N, Alvim R et al (2020) Risk of metastasis in men with grade group 2 prostate cancer managed with active surveillance at a Tertiary Cancer Center. *J Urol* 203:1117–1121. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000742>
12. Aghazadeh MA, Frankel J, Belanger M et al (2018) National Comprehensive Cancer Network® favorable intermediate risk prostate cancer-is active surveillance appropriate? *J Urol* 199:1196–1201. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.12.049>
13. Patel HD, Gupta M, Tosoian JJ, Carter HB, Partin AW, Epstein JI (2018) Subtyping the risk of intermediate risk prostate cancer for active surveillance based on adverse pathology at radical prostatectomy. *J Urol* 200:1068–1074. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.04.058>
14. Paiss T, Herkommer K, Chab A et al (2002) Familial prostate carcinoma in Germany. *Urologe A* 41:38–43. <https://doi.org/10.1007/s120-002-8229-2>
15. Meissner VH, Strüh JGH, Kron M et al (2020) The role of fatal family history and mode of inheritance in prostate cancer for long-term outcomes following radical prostatectomy. *World J Urol* 38:3091–3099. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03147-6>
16. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD et al (2016) A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 69:428–435. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.046>

17. Carter BS, Bova GS, Beaty TH et al (1993) Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 150:797–802. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35617-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35617-3)
18. Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriole GL (2017) Variability in outcomes for patients with intermediate-risk prostate cancer (Gleason score 7, international society of urological pathology Gleason group 2–3) and implications for risk stratification: a systematic review. *Eur Urol Focus* 3:487–497. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.10.010>
19. Falagario UG, Beksac AT, Martini A et al (2019) Defining prostate cancer at favorable intermediate risk: the potential utility of magnetic resonance imaging and genomic tests. *J Urol* 202:102–107. <https://doi.org/10.1097/JU.000000000000134>
20. Yang DD, Mahal BA, Muralidhar V, Nezelosky MD, Vastola ME, Labe SA et al (2019) Risk of upgrading and upstaging among 10 000 patients with Gleason 3 + 4 favorable intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol Focus* 5:69–76. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.05.011>
21. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Pihl CG, Stranne J, Hugosson J (2016) Long-term results of active surveillance in the Göteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 70:760–766. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.048>
22. Herkommer K, Maier N, Ankerst DP, Schiele S, Gschwend JE, Meissner VH (2020) No detrimental effect of a positive family history on postoperative upgrading and upstaging in men with low risk and favourable intermediate-risk prostate cancer: implications for active surveillance. *World J Urol*. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03485-5>
23. Ahmad AE, Richard PO, Leão R et al (2020) Does time spent on active surveillance adversely affect the pathological and oncologic outcomes in patients undergoing delayed radical prostatectomy? *J Urol* 204:476–482. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001070>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

8 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. Jürgen E. Gschwend, Chefarzt der Klinik und Poliklinik für Urologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, für die Möglichkeit der Dissertation in seiner Abteilung.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Professorin Dr. Kathleen Herkommer für ihre Unterstützung in allen Belangen rund um die Dissertation. Ihre hilfreiche konstruktive Kritik und ihr Vertrauen in mich hat mir das Schreiben der Dissertation ermöglicht. Ich habe mich sehr gut betreut gefühlt und bin immer auf ein offenes Ohr gestoßen. Für meinen beruflichen Werdegang konnte ich sowohl auf wissenschaftlicher als auch menschlicher Ebene viele wertvolle Dinge mitnehmen. Vielen herzlichen Dank.

Auch bei meiner Mentorin Frau Professorin Dr. Donna P. Ankerst und Herrn Dr. Valentin Meissner bedanke ich mich recht herzlich für die Unterstützung und die hilfreiche Kritik.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Stefan Schiele und Frau Helga Schulwitz.

Außerdem möchte ich allen Patienten des nationalen Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ für die jahrlange Studientreue danken. Ohne ihr Mitwirken und ihre Daten wäre die vorliegende Analyse nicht möglich gewesen.

Meinen Kollegen und Kolleginnen im Forschungsprojekt danke ich für die angenehme Zeit im Forschungsteam und die gegenseitige Unterstützung und Motivation.

Zum Schluss möchte ich besonders meiner Familie und meinem Partner für deren Vertrauen in mich und deren Unterstützung in allen Lebenslagen danken. Das Anfertigen der vorliegenden Arbeit wäre ohne deren Rückhalt und Unterstützung nicht möglich gewesen.