

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Martini-Klinik  
Prostatakrebs-Zentrum am UKE

Direktoren  
Prof. Dr. med. Hartwig Huland  
Prof. Dr. med. Markus Graefen  
Prof. Dr. med. Hans Heinzer

## **Tumorcharakteristika und onkologisches Outcome nach radikaler Prostatektomie bei Männern ab dem 75. Lebensjahr**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Janneke kleine Kamphake  
aus Leer

Hamburg 2018



**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 10.9.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Derya Tilki**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. med. Armin Soave**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Fragestellung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Epidemiologie</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Risikofaktoren</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2.1 Alter</b> .....	<b>4</b>
2.2.2 Hormonelle Faktoren.....	5
2.2.3 Genetische Faktoren.....	5
2.2.4 Sozioökonomische Faktoren und Ernährung.....	5
<b>2.3 Früherkennung</b> .....	<b>6</b>
2.3.1 Prostataspezifisches Antigen .....	6
2.3.2 Digital-rektale Untersuchung.....	8
2.3.3 Transrektaler Ultraschall .....	9
2.3.4 Prostatabiopsie .....	9
<b>2.4 Histopathologie des Prostatakarzinoms</b> .....	<b>9</b>
2.4.1 Gleason-Grading-System.....	10
<b>2.5 Staging des Prostatakarzinoms</b> .....	<b>11</b>
2.5.1 TNM-Klassifikation .....	11
2.5.2 D'Amico-Klassifikation.....	13
2.5.3 Bildgebende Verfahren .....	13
<b>2.6 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms</b> .....	<b>15</b>
2.6.1 Watchful Waiting .....	16
2.6.2 Active Surveillance (Aktive Überwachung) .....	16
2.6.3 Radikale Prostatektomie .....	17
2.6.4 Pelvine Lymphadenektomie .....	18
2.6.5 Radiatio .....	18
2.6.6 Androgendeprivations-Therapie .....	20
<b>2.7 Nachsorge</b> .....	<b>21</b>
<b>3 Zielsetzung der Doktorarbeit</b> .....	<b>22</b>

<b>4 Material und Methoden .....</b>	<b>23</b>
4.1 Patientenkollektiv .....	23
4.2 Chirurgisches Vorgehen und histologische Evaluation .....	23
4.3 Nachsorge .....	23
4.4 Statistische Analyse .....	24
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
5.1 Patienten und Tumorcharakteristika .....	25
5.2 Onkologisches Outcome .....	27
<b>6 Diskussion .....</b>	<b>32</b>
<b>7 Zusammenfassung.....</b>	<b>39</b>
7.1 Summary.....	40
<b>8 Verwendete Abkürzungen und Fremdwörter .....</b>	<b>41</b>
<b>9 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>10 Danksagung.....</b>	<b>62</b>
<b>11 Lebenslauf .....</b>	<b>63</b>
<b>12 Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>64</b>



## 1 Fragestellung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Europa und vielen anderen westlichen Industrienationen und zählt somit auch zu den Krebserkrankungen mit den meisten Krebstoten [1,2].

Grundsätzlich ist das PCa eine Erkrankung des höheren Lebensalters: Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose betrug im Jahr 2012 71 Jahre [3]. Gleichzeitig ist das Alter des Patienten und seine weitere Lebenserwartung (LE) neben dem Stadium der Erkrankung entscheidend für die Wahl der Therapie. Als definitive Therapieverfahren besteht beim lokal begrenzten PCa grundsätzlich die Möglichkeit der operativen Therapie mittels radikaler Prostatektomie (RP) oder die der Bestrahlung (RT) [4–6].

Die aktuellen Leitlinien der European Association of Urology (EAU), der American Association of Urology (AUA) und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) fordern eine angemessene Lebenserwartung bei Patienten, die einer RP zugeführt werden sollen. Die EAU verlangt eine Lebenserwartung von über 10 Jahren, die NCCN von 10 bis 20 Jahren je nach Risikogruppe und die AUA lediglich eine angemessene Lebenserwartung [4,5,7]. Während die Literatur bis dato gezeigt hat, dass Patienten über 65 bzw. 70 ein ähnliches Therapieergebnis aufweisen wie jüngere Patienten [8–11], haben sich bisher nur wenige Studien mit dem Outcome bei Patienten  $\geq 75$  Jahren befasst und dabei nur vergleichsweise kleine Kohorten untersucht [12,13].

Heutzutage beträgt die Lebenserwartung von Männern in Europa oder Nordamerika mit 75 noch etwa 10 Jahre [14–16], die gesündesten 25% erreichen sogar eine Lebenserwartung von bis zu 15 Jahren [17]. Daraus folgt, dass zunehmend mehr Männer für eine RP in Frage kommen. Dies spiegelt sich auch an der Martini-Klinik in der stetig wachsenden Zahl von Patienten, die mit über 75 Jahren noch prostatektomiert werden, wider (Tabelle 4).

Frühere Studien konnten zeigen, dass Männer  $\geq 75$  Jahren nach radikaler Prostatektomie im Vergleich zum nicht therapierten Patientenkollektiv eine höhere Lebenserwartung und höhere Lebensqualität [18] bei einem guten funktionellen Ergebnis aufweisen [17]. Trotzdem berichten diverse Autoren, dass immer noch nur 10% der

Patienten zwischen 75 und 80 Jahren mit einem High-Risk-PCa und einem Charlson-Comorbidity-Index (CCI) von 0 radikal prostatektomiert werden; und das obwohl die Lebenserwartung dieser Männer mit einer Wahrscheinlichkeit von 52% noch mindestens zehn Jahre beträgt [19].

Die Altersgrenze für die Durchführung einer RP liegt seit jeher bei etwa 70 Jahren, da keine Daten zum onkologischen Outcome älterer Patienten verfügbar sind. Insbesondere bei Patienten  $\geq 75$  Jahren fürchtet man den fehlenden Nutzen der RP aufgrund der reduzierten weiteren LE ebenso wie ein schlechtes funktionelles Ergebnis. Älteren Patienten mit lokal begrenztem PCa wird eine definitive Therapie daher häufig allein aufgrund ihres Alters verweigert [13]. Für Patienten ohne relevante Komorbiditäten mit entsprechender Einschränkung der LE ist daher von einer erhöhten krebsspezifischen Mortalität mit einer relevanten Verkürzung der LE auszugehen - insbesondere bei Patienten mit einem High-Risk-PCa.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, das onkologische Outcome nach RP bei Patienten  $\geq 75$  Jahren zu untersuchen. Hierzu wurden 13.997 Patienten mit einem klinisch lokal begrenzten PCa, die zwischen 2006 und 2013 in der Martini-Klinik radikal prostatektomiert wurden, anhand einer klinikeigenen Datenbank hinsichtlich des Überlebens ohne biochemisches Rezidiv (BCR), des metastasenfremigen Überlebens (MFS), des krebsspezifischen Überlebens (CSS) und des Gesamtüberlebens (OS) in einer retrospektiven Analyse untersucht.



## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie

Das PCa ist mit einem Anteil von 25,3% die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland (Abbildung 1). Im Jahr 2012 wurden 63.710 Neuerkrankungen bei einer Inzidenzrate von 162,1 pro 100.000 Einwohner registriert [3]. Weltweit betrug die Zahl der Neuerkrankungen im Jahre 2012 ca. 1,1 Millionen, ca. 70% davon in weiter entwickelten Ländern [2].

Die Prävalenz des PCas liegt jedoch deutlich höher. Im Rahmen einer US-amerikanischen Autopsiestudie fand sich bei 40% der Männer zwischen 51 und 60 Jahren ein PCa. Bei Männern zwischen 61 und 70 Jahren lag die Prävalenz bei 65%, bei den 71- bis 80-Jährigen sogar bei 83% [20].

Die Mortalität liegt weltweit zwischen 3 und 30 pro 100.000 Einwohner und variiert damit deutlich weniger als die Inzidenz. da sich durch Screening-Untersuchungen zwar die prostatakrebspezifische Mortalität senken lässt, nicht jedoch die Gesamtmortalität [2,21].

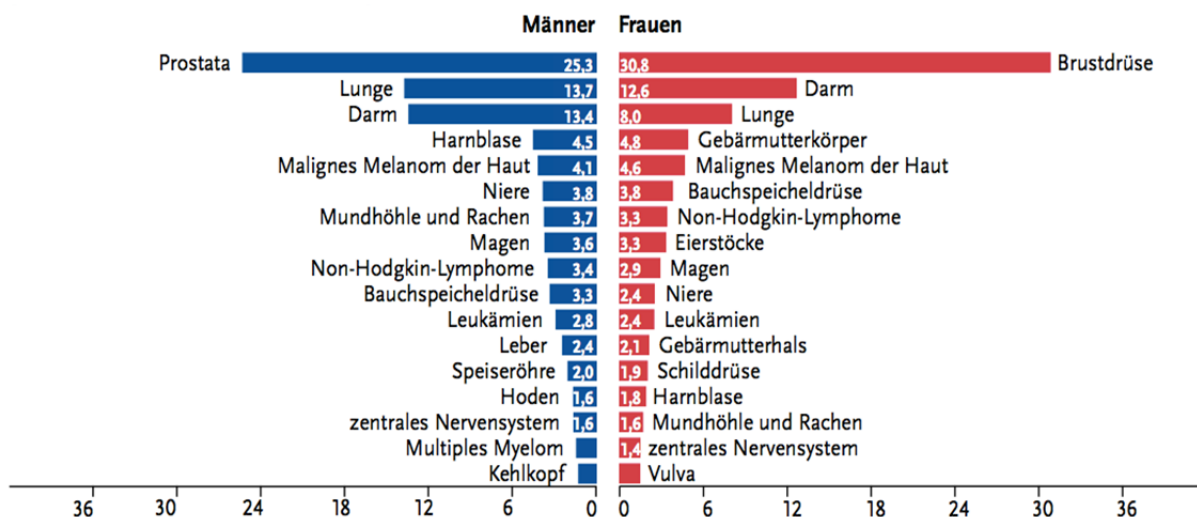


Abbildung 1. Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 [3].

Statistisch erkrankt jeder 8. deutsche Mann im Laufe seines Lebens an einem PCa, doch nur jeder 30. verstirbt auch an der Erkrankung. 2012 starben ca. 13.000 Männer in Deutschland am PCa [3]. Damit steht das PCa an dritter Stelle der häufigsten Krebstodesursachen nach dem Bronchialkarzinom und dem kolorektalen Karzinom (Abbildung 2).

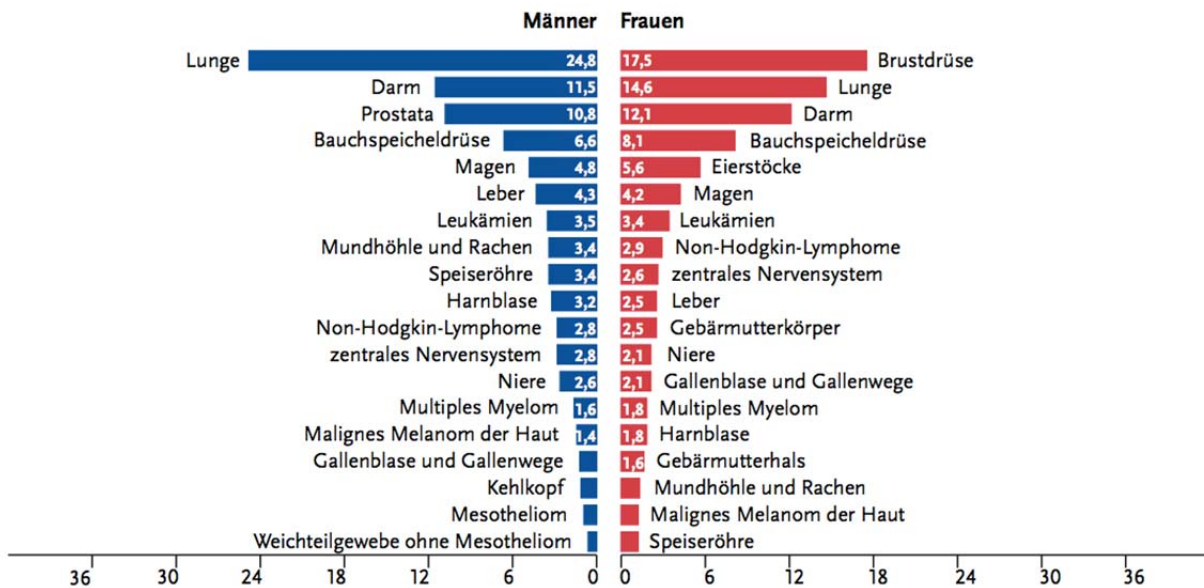


Abbildung 2. Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsterbefällen in Deutschland 2012 [3].

## 2.2 Risikofaktoren

### 2.2.1 Alter

Der wesentliche Risikofaktor für die Entwicklung eines PCa ist das Alter. Die Entwicklung eines PCa vor dem 40. Lebensjahr ist extrem selten. Mit jeder weiteren Lebensdekade steigt das Risiko jedoch logarithmisch an [3,22]. Im Jahr 2012 betrug das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose in Deutschland 71 Jahre [3].

### **2.2.2 Hormonelle Faktoren**

Das PCa ist ein hormonsensitiver Tumor, d.h., Testosteron und sein biologisch aktiver Metabolit Dihydrotestosteron wirken wachstumsstimulierend auf die Tumorzellen [23]. Bisher konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Serum-Androgenspiegel und der Entwicklung eines PCa erbracht werden [24–26].

Die Hormonsensitivität des PCas macht man sich bei der Androgenentzugstherapie (ADT) v.a. im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des PCas zunutze.

### **2.2.3 Genetische Faktoren**

Das relative Risiko (RR), an einem PCa zu erkranken, ist für erstgradige Verwandte von PCa-Patienten 2,5-fach erhöht. Sind sogar zwei Verwandte erkrankt, steigt das RR auf das 3,5-fache. Das Risiko korreliert außerdem mit der Höhe des Verwandtschaftsgrads: Brüder von PCa-Patienten haben ein höheres RR als ihre Söhne. Ein weiterer Risikofaktor ist ein jüngeres Erkrankungsalter des Angehörigen [27,28].

### **2.2.4 Sozioökonomische Faktoren und Ernährung**

Die weltweit höchsten Inzidenzen für das PCa finden sich im Raum Australien/Neuseeland (111,6 pro 100.000 Einwohner) und den Vereinigten Staaten (97,2 pro 100.000 Einwohner), was v.a. auch auf ein flächendeckendes Screening und die weite Verbreitung der Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) zurückzuführen ist. Eine vergleichsweise hohe Inzidenz findet sich gemessen an der gesundheitlichen Versorgung auf dem afrikanischen Kontinent. In Südafrika erkranken beispielsweise 61,8 pro 100.000 Einwohner an einem PCa [2]. Auch Autopsiestudien belegen, dass Afroamerikaner überdurchschnittlich häufig ein PCa entwickeln [29]. Auffallend gering ist die Inzidenzrate dagegen im gesamten asiatischen Raum mit einer Inzidenz von 10,5 bzw. 4,5 pro 100.000 Einwohner in Ost- bzw. Süd- und Zentralasien [2].

Dieses Ost-West-Gefälle wird v.a. auf eine unterschiedliche Ernährungsweise in den jeweiligen Regionen zurückgeführt. Der hohe Gehalt an Phytoöstrogenen in der soja-

reichen Ernährung in weiten Teilen Asiens wirkt nachweislich protektiv in Bezug auf die Entwicklung eines PCas [30].

## **2.3 Früherkennung**

Die deutschen S3-Leitlinien empfehlen derzeit grundsätzlich eine Prostatakrebsvorsorge ab dem 45. Lebensjahr, im Falle einer positiven Familienanamnese bereits ab dem 40. Lebensjahr. Da das PCa im Frühstadium asymptomatisch ist, besteht die Vorsorgeuntersuchung aus der Bestimmung des PSA-Werts und der Durchführung einer digital-rektalen Untersuchung (DRU). Bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) oder der transrektale Ultraschall (TRUS) werden zur Primärdiagnostik nicht empfohlen. Bei auffälligem Tastbefund und/oder suspektem PSA-Wert wird die Indikation zur Prostatastanziopsie gestellt [6].

### **2.3.1 Prostataspezifisches Antigen**

Das PSA ist eine Serinprotease, die ausschließlich von prostatistischen Epithelzellen produziert wird und der Verflüssigung des Spermas dient [31,32]. Obwohl PCa-Zellen weniger PSA als gesundes Gewebe produzieren, gelangt aufgrund der gestörten Drüsenarchitektur und der fehlenden Basalmembran vermehrt PSA ins Blut, was als PSA-Erhöpfung im Serum messbar wird. Die Halbwertszeit des PSAs beträgt etwa 2,2 Tage [33].

Eine PSA-Erhöpfung kann der klinischen Erkrankung 5-10 Jahre [34,35], eventuell sogar länger [36] vorausgehen. Grundsätzlich gilt ein PSA-Wert > 4ng/ml als suspekt, basierend auf einer prospektiven Multi-Center-Studie mit 6630 Männern von Catalona et al. aus dem Jahre 1994 [37].

Eine Erhöhung des PSA-Werts kann jedoch durch verschiedenste Faktoren bedingt sein: zum einen durch andere, nicht-maligne Erkrankungen wie eine benigne Prostatahyperplasie (BPH), eine akute Prostatitis oder einen akuten Harnverhalt, oder durch Manipulationen an der Prostata, wie beispielsweise bei einer vorherigen DRU, einer Prostatabiopsie, einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) oder einem (Dauer-)Katheterismus [38–40].

Die Einnahme von 5- $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren wie z.B. Finasterid bei BPH kann den PSA-Wert nach sechsmonatiger Einnahme dagegen im Mittel um ca. 50% reduzieren [41], sodass empfohlen wird, den PSA-Wert bei Einnahme von 5- $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren entsprechend zu verdoppeln [42].

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) empfiehlt PSA-Wert-Kontrollen für Männer ab dem 45. Lebensjahr in Abhängigkeit von der Höhe des jeweils aktuell gemessenen PSA-Werts basierend auf einer Studie von Lilja et al. aus dem Jahre 2011 [43]:

- PSA < 1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre
- PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre
- PSA > 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr [6]

Da das PSA nur ein organ- und kein karzinomspezifischer Marker ist und auch bei einem PSA zwischen 2,5 und 4 ng/ml in bis zu 19-22 % der Fälle ein PCa vorliegen kann [44], ist seine Sensitivität entsprechend gering. Ein systematisches Review der American Cancer Society ergab bei einem Grenzwert von 4ng/ml in einer gepoolten Analyse eine geschätzte Sensitivität von 21% für die Detektion jeder Art von PCa bzw. von 51% für die Detektion eines High-Grade-Karzinoms (Gleason  $\geq 8$ ). Die geschätzte Spezifität lag bei 91% [45]. Eine Reduktion des Grenzwerts von 4ng/ml auf z.B. 2,5ng/ml würde zwar zu einer höheren Test-Sensitivität führen, gleichzeitig aber die Spezifität durch mehr falsch-positive PSA-Resultate senken. In der Folge würden zwar mehr, aber nicht zwangsläufig therapiebedürftige, PCas festgestellt, und mehr unnötige Biopsien durchgeführt, was zu weiterer Überdiagnostik und Übertherapie führen würde [46].

Es gibt verschiedene Ansätze, wie die Sensitivität im sogenannten Graubereich bei einem PSA-Wert zwischen 4 und 10ng/ml erhöht werden soll. Zur besseren Diskrimination zwischen einer BPH- und einer karzinombedingten PSA-Erhöhung kann der Quotient aus freiem und Gesamt-PSA bestimmt werden. Ein Quotient <0,24 gilt als suspekt, ein Quotient > 0,24 spricht eher für eine BPH-bedingte PSA-Erhöhung, solange eine infekt- oder manipulationsbedingte Erhöhung ausgeschlossen werden kann [47–49].

Ein weiterer Indikator ist die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit oder PSA-Velocity, die erstmals im Jahre 1992 von Carter et al. eingeführt wurde. Eine PSA-Velocity von

0,75 ng/ml pro Jahr galt hierbei als suspekt [50]. Neuere Ergebnisse der gleichen Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass bereits eine Velocity von 0,35ng/ml pro Jahr prognostisch für das Auftreten eines High-Risk-Karzinoms ist [51], wobei diese vermeintliche Erhöhung häufig schon durch die physiologische Schwankungsbreite des PSA-Werts bedingt sein kann [52]. Aufgrund der fehlenden Evidenz wird die Verwendung der PSA-Velocity derzeit nicht empfohlen. Gleiches gilt für die PSA-Dichte oder PSA-Density, bei der der PSA-Wert ins Verhältnis zur Größe der Prostata gesetzt wird [53–55].

### **2.3.2 Digital-rektale Untersuchung**

Die DRU ist eine einfache, ökonomische Untersuchung zur Früherkennung des PCa. Beurteilt werden hierbei Größe und Konsistenz der Prostata sowie ihre Oberflächenbeschaffenheit. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten sind nur Tumoren im posterioren und lateralen Anteil der Prostata palpabel. 68% Prozent der PCas entwickeln sich in der peripheren Zone, wo sie potentiell tastbar sind, sofern sie sich im posterolateralen Teil der Prostata befinden. 24% der Karzinome entstehen jedoch in der Transitionalzone und 8% in der zentralen Zone, die von der DRU nicht erfasst werden [56]. Ca. 50% der PCa zeigen zudem ein multifokales Wachstumsmuster [57].

Ein normaler Tastbefund liegt vor, wenn die Prostata etwa kastaniengroß und prall-elastisch mit einem zentralen Sulcus zu tasten ist. Als malignomsuspekt gelten Knoten, Verhärtungen oder Asymmetrien. Im Stadium T1c der -Klassifikation der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) ist das PCa jedoch per Definition nicht palpabel [58].

In einer großen Multi-Center-Studie mit 6630 Männern konnte eine Detektionsrate von 3,2% für die DRU gezeigt werden, die Detektionsrate der alleinigen PSA-Bestimmung lag bei einem Grenzwert von 4ng/ml bei 4,6%. Durch die Kombination beider Methoden erhöhte sich die Rate auf 5,8% [37].

Große randomisierte Studien wie die ‚European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer‘ (ERSPC) und der ‚Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial‘ (PLCO) konnten dennoch kein besseres Outcome für Patienten, deren PCa im Rahmen von Screeninguntersuchungen festgestellt worden war, nach

weisen. Die ERSPC-Studie ergab lediglich eine Reduktion der PCa-spezifischen, jedoch nicht der Gesamtmortalität durch eine PSA-basierte Früherkennung [21], während die PLCO-Studie keine Reduktion der PCa-spezifischen Mortalität durch die kombinierte Vorsorge mit PSA und DRU zeigen konnte [59]. Zwei systematische Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2010 und 2011 ergaben ebenfalls keine Evidenz für den routinemäßigen Einsatz des PSA-Werts und/oder der DRU zur PCA-Früherkennung [60,61].

### **2.3.3 Transrektaler Ultraschall**

Der TRUS ist eine einfache, schnell verfügbare bildgebende Untersuchung, die im Rahmen der weiteren Diagnostik des PCa eingesetzt werden kann. Zur Früherkennung ist er aufgrund der geringen Sensitivität und des niedrigen positiven prädiktiven Werts nicht geeignet [37]. Primär wird der TRUS zur Volumetrie und der Steuerung der transrektalen Prostatabiopsie verwendet.

### **2.3.4 Prostatabiopsie**

Die Prostatabiopsie dient der Diagnosesicherung des PCa und ist bei positivem Tumornachweis entscheidend für das weitere Staging. Indikationen zur Prostatabiopsie sind ein erhöhter Serum-PSA-Wert und/oder ein suspekter Tastbefund in der DRU.

Die Biopsie sollte nach vorheriger lokaler Betäubung transrektal oder perineal unter Ultraschallkontrolle und antibiotischer Prophylaxe durchgeführt werden. Es wird die schematische Entnahme von zehn bis zwölf Biopsien aus den Bereichen Apex, Mitte und Basis der peripheren Zone beider Prostatalappen empfohlen [6,7,62]. Hypoechogene Areale gelten hierbei prinzipiell als karzinomverdächtig, wobei sich ein PCa auch hyper- oder isoechogen darstellen kann [63,64].

## **2.4 Histopathologie des Prostatakarzinoms**

Die histopathologische Klassifikation des PCA erfolgt anhand der morphologischen Differenzierung des Tumors, d.h. seiner Drüsenarchitektur. Veränderungen auf Zell-

ebene, wie der Grad der Kernaplasie oder eine veränderte Kern-Plasma-Relation fließen nicht in die Klassifizierung ein.

### **2.4.1 Gleason-Grading-System**

Das Gleason-Grading-System wurde 1966 von dem amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason entwickelt [65]. Es dient der histopathologischen Einteilung des PCa nach morphologischen Kriterien und beschreibt hierbei den Grad der Entdifferenzierung. Gleason unterschied ursprünglich fünf Grade: Grad 1 entspricht am ehesten dem gesunden Prostatagewebe und ist somit am besten differenziert; Grad 5 bezeichnet ein sehr entdifferenziertes pathologisches Bild, bei dem fast keine Ähnlichkeit mehr mit dem Ursprungsgewebe erkennbar ist. Die übrigen Grade stellen entsprechende Abstufungen dar.

Da beim PCa verschieden entdifferenzierte Grade nebeneinander vorkommen können, wird der sogenannte Gleason-Score aus den beiden am häufigsten vorkommenden Graden gebildet. Der primär vorherrschende Grad steht dabei an erster, der sekundäre Grad an zweiter Stelle. Addiert man die beiden Grade, erhält man den Gleason-Score. Dieser liegt zwischen 2 und 10 und wird wie folgt angegeben: z.B. Gleason 3+3=6; Gleason 4+5=9. Je niedriger der Gleason-Score ist, desto besser ist das Karzinom differenziert, was eine günstigere Prognose bedeutet.

Nach einer Überarbeitung des Gleason-Grading-Systems im Jahre 2005 sind nur noch die Grade 3-5 klinisch relevant. Der günstigste Gleason-Score ist somit ein Gleason 3+3, der schlechteste ein Gleason 5+5 [66]. Der Gleason-Score korreliert mit der Prognose, dem Risiko für Lymphknoten- oder Fernmetastasen und dem OS [65,67].

2016 regte der Pathologe Jonathan Epstein eine erneute Revision des Gleason-Grading-Systems mit dem Ziel der Vereinfachung und der besseren Differenzierung von Prognose-Gruppen an [68]. Die oben beschriebenen Gleason-Scores werden hierbei zu fünf prognostisch relevanten Gruppen zusammengefasst:

- Grade Group 1: Gleason 3+3
- Grade Group 2: Gleason 3+4
- Grade Group 3: Gleason 4+3
- Grade Group 4: Gleason 4+4
- Grade Group 5: Gleason 9-10



Anhand von mehr als 26.000 Patienten, die zwischen 2005 und 2014 entweder eine radikale Prostatektomie oder eine Radiatio erhielten, ließ sich v.a. in der Kohorte der operierten Patienten ein signifikanter Unterschied bezüglich der BCR-Rate von Gleason-3+4-Tumoren verglichen mit der von Gleason-4+3-Tumoren zeigen. Gleiches gilt für Gleason-8-Karzinome verglichen mit Gleason-9-Karzinomen. In der Gruppe der Patienten mit Radiatio war die Diskrepanz der jeweiligen Gleason-Grade-Groups aufgrund des Einsatzes von adjuvanter oder neoadjuvanter antiandrogener Therapie (ADT) weniger ausgeprägt. Bei Betrachtung der Patienten, die ausschließlich eine Radiatio erhalten hatten, war wiederum ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der BCR-Rate der oben genannten Grade-Groups zu verzeichnen.

Epstein et al. konnten zeigen, dass eine Unterteilung in fünf Grade-Groups verglichen mit der bisher meist verwendeten Unterscheidung von drei Prognose-Gruppen (Gleason  $\leq 6$  vs. 7 vs. 8-10), sowie anderer Systematiken mit vier Prognose-Gruppen ( $\leq 6$  vs. 3+4 vs. 4+3 vs. 8-10 oder  $\leq 6$  vs. 7 vs. 8 vs. 9-10) die exakteste Differenzierung ermöglicht. Zudem vereinfacht die oben beschriebene Nomenklatur der Grade-Groups 1 bis 5 die Systematik für die Patienten: Grade-Group 1 bedeutet einen wenig aggressiven Tumor, während Grade-Group 5 ein sehr aggressives Karzinom darstellt. Die Autoren versprechen sich hiervon eine weitere Reduktion der Übertherapie klinisch nicht signifikanter Karzinome durch ein besseres Verständnis der Patienten für die Schwere ihrer Erkrankung.

## **2.5 Staging des Prostatakarzinoms**

### **2.5.1 TNM-Klassifikation**

Die Stadieneinteilung des PCa erfolgt anhand der TNM-Klassifikation der UICC. Der TNM-Status inklusive des postoperativen Resektionsstatus (R) [69–74] ist neben dem Gleason-Score [75,76] der prognostisch entscheidende Parameter.

Die Stadien T1-T2 N0 M0 werden als lokal begrenztes PCa zusammengefasst. T3-T4 N0 M0 beschreiben ein lokal fortgeschrittenes PCa. Ein N1- und/oder M1-Status bezeichnet ein fortgeschrittenes bzw. metastasiertes PCa.

<b>T – Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder tastbar noch in den bildgebenden Verfahren sichtbar
T1a	Tumor als zufälliger histologischer Befund (inzidentelles Karzinom) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor als zufälliger histologischer Befund (inzidentelles Karzinom) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Biopsie diagnostiziert (z.B. aufgrund eines erhöhten PSA-Werts)
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor infiltriert weniger als 50% eines Seitenlappens
T2b	Tumor infiltriert mehr als 50% eines Seitenlappens
T2c	Tumor infiltriert beide Seitenlappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert die Samenblase(n)
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (Blasenhals, Sphinkter externus, Rektum, Levator-Muskulatur, Beckenwand)
<b>N – regionäre Lymphknoten</b>	
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M – Fernmetastasen</b>	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	nicht-regionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	andere Manifestationen

<b>R – Residualtumor</b>	
RX	Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopisch sichtbarer Residualtumor
R2	makroskopisch sichtbarer Residualtumor

*Tabelle 1. TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms [58].*

### **2.5.2 D'Amico-Klassifikation**

Die D'Amico-Klassifikation ermöglicht eine Risikostratifizierung hinsichtlich der Entwicklung eines biochemischen Rezidivs beim lokal begrenzten PCa. Sie unterscheidet Tumore mit niedrigem, intermediärem und hohem Rezidivrisiko anhand des Gleason-Scores, des PSA-Werts und des klinischen T-Stadiums:

- niedriges Risiko: PSA  $\leq$  10ng/ml und Gleason-Score 6 und cT1c-T2a
- intermediäres Risiko: PSA 10 - 20ng/ml, Gleason-Score 7 oder cT2b
- hohes Risiko: PSA > 20ng/ml oder Gleason-Score  $\geq$  8 oder cT2c [77]

### **2.5.3 Bildgebende Verfahren**

Mit Hilfe radiologisch-bildgebender Verfahren kann die Ausdehnung des PCa beurteilt werden. Relevant für Therapie und Prognose sind hierbei zum einen die lokale Tumorausdehnung (T-Stadium) und zum anderen eine mögliche lymphogene oder hämatogene Metastasierung in Lymphknoten, Knochen oder andere Organe.

Die Indikation zur CT wird bei einem Gleason-Score > 7, einem PSA > 20ng/ml oder dem klinischen Verdacht auf ein extraprostatitisches Wachstum (T3) gestellt. Sie hat primär Bedeutung bei der Diagnose einer Lymphknoten- oder Organmetastasierung.

Für die exakte Beurteilung der Tumorausdehnung innerhalb der Prostata ist die CT-graphische Auflösung zu gering. Zum möglichst sicheren Ausschluss eines organ-überschreitenden Wachstums empfiehlt sich daher primär die Durchführung eines multiparametrischen MRTs der Prostata [78].

Eine Knochenszintigraphie ist indiziert bei einem Gleason-Score > 7, einem PSA > 10ng/ml, einem lokal fortgeschrittenen Tumor (T3, T4) oder Knochenschmerzen bzw. einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase [6]. Sie ist das sensitivste Verfahren zum Nachweis von Knochenmetastasen. Bei zusätzlicher Durchführung einer Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) wird sowohl eine deutlich höhere Sensitivität als auch Spezifität bezüglich eines Nachweises bzw. Ausschlusses von Knochenmetastasen erzielt [79].

Eine systematische Literaturrecherche ergab nach Auswertung von 23 Studien folgende Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen von Knochenmetastasen:

<b>PSA in ng/ml</b>	<b>Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen in Prozent</b>
<10	2,3 (1,7 - 3,0)
10-19,9	6,0 (4,6 - 7,6)
20-49,9	15,9 (12,9 - 19,2)
50-99,9	39,2 (29,0 - 41,8)
>100	74,9 (70,8 - 78,7)

*Tabelle 2. Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen beim PCa in Abhängigkeit von der Höhe des PSA-Werts [80].*

Das multiparametrische MRT ist derzeit das beste bildgebende Verfahren zur Erkennung eines klinisch signifikanten PCa [81]. Es erhöht im Vergleich zur alleinigen PSA-gesteuerten Früherkennung signifikant die Detektion tatsächlich therapiebedürftiger PCas [82,83]. Seine Bedeutung liegt derzeit jedoch primär in der Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bei bereits stanzbioptisch gesichertem PCa. Weitere mögliche Indikationen sind der sichere Ausschluss eines signifikanten PCa nach u.U.

mehrfach negativer Biopsie und die MRT-gesteuerte Biopsie bei tumorsuspektem MRT-Befund [83,84].

## **2.6 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms**

Die Stadien T1-2 N0 M0 werden als lokal begrenztes PCa bezeichnet. In diesem Stadium ist das PCa auf die Prostata begrenzt und somit potentiell kurativ behandelbar. Ab dem Stadium T3 N0 M0 liegt formal ein lokal fortgeschrittener Tumor mit Infiltration der Prostatakapsel (T3a) oder der Samenblasen (T3b) vor, jedoch besteht auch in diesem Stadium die Möglichkeit der kurativen lokalen Therapie, wobei das onkologische Outcome vergleichbar mit dem von pT2-Tumoren ist [85].

Prinzipiell müssen verschiedene Faktoren bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden. Entscheidend ist zum einen die Prognose. Diese hängt vom Tumorstadium, dem pathologischen Gleason-Score, dem Serum-PSA-Wert und der Anzahl der positiven Stanzzyylinder in der Biopsie ab. Zum anderen sind Alter und Komorbidität des Patienten von Bedeutung, da sie maßgeblich für die weitere LE sind. EAU, AUA, DGU fordern eine LE von 10-15 Jahren bzw. eine angemessene LE bei einer kurativ intendierten Therapie [4–6]. Die endgültige Entscheidung über die Art der Therapie liegt jedoch beim Patienten.

International führende Leitlinien nennen ebenso wie die deutschen verschiedene, prinzipiell gleichberechtigte, primäre Therapieverfahren für das lokal begrenzte PCa. Neben der operativen Resektion mittels radikaler RP stehen diverse Formen der Strahlentherapie zur Verfügung: die perkutane Radiatio, die High-dose-rate-(HDR)-Brachytherapie im Afterloading-Verfahren und die permanente Implantation radioaktiver Seeds oder auch Low-dose-rate-(LDR)-Brachytherapie.

Bei einem Low-Risk-Karzinom gemäß der D'Amico-Klassifikation besteht außerdem unter bestimmten Voraussetzungen die Möglichkeit der sogenannten Active Surveillance. Bei einer relevanten Einschränkung der weiteren Lebenserwartung aufgrund des Patientenalters oder entsprechender Komorbiditäten kommt außerdem das Watchful Waiting als primär palliative Therapie bei symptomatischem Krankheitsverlauf in Betracht [4–6]. Da die RP die einzige Therapie ist, die in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit der Watchful-Waiting-Strategie verglichen wurde, existiert derzeit keine eindeutige Therapieempfehlung für das lokal begrenzte PCa [86].

### **2.6.1 Watchful Waiting**

Das Watchful Waiting bezeichnet ein abwartendes Vorgehen ohne sofortige Einleitung therapeutischer Maßnahmen. Diese Strategie wird häufig entweder bei Patienten mit deutlich reduzierter Lebenserwartung eingesetzt, bei denen eine kurativ intendierte Therapie nicht zu einer Verlängerung des OS führen würde oder bei Männern, bei denen primär keine kurative Therapie aufgrund eines lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Stadiums möglich ist. Eine Therapie wird erst bei symptomatischer Progression der Erkrankung eingeleitet. Bei obstruktiver Miktions-symptomatik aufgrund des lokalen Tumorprogresses kann eine palliative transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) zur Desobstruktion durchgeführt werden. Bei metastasenbedingten Knochenschmerzen besteht die Möglichkeit der palliativen Radiotherapie mit begleitender ADT [6].

### **2.6.2 Active Surveillance (Aktive Überwachung)**

Die Active Surveillance ist eine Therapiestrategie, die sich aufgrund der von Natur aus langsamen Progredienz des PCa und des Problems der Übertherapie insignifikanter oder nicht primär vital bedrohlicher PCa entwickelt und inzwischen zunehmend etabliert hat. Patienten mit einem Low-Risk-Karzinom werden hierbei primär keiner definitiven Therapie zugeführt, sondern systematisch mit regelmäßigen PSA-Kontrollen, DRU und erneuten Prostatastanzbiopsien überwacht, um eine mögliche Progression des PCa frühzeitig zu entdecken und rechtzeitig behandeln zu können. Im Folgenden sind die Einschlusskriterien für die Aktive Überwachung aufgeführt:

- PSA  $\leq$  10ng/ml
- Gleason-Score  $\leq$  6
- T1c - T2a
- Tumor in  $\leq$  2 Stenzen
- $\leq$  50% Tumor pro Stanze

Zeigt sich in den Kontrolluntersuchungen eine PSA-Verdopplungszeit von unter drei Jahren oder ein Progress der Erkrankung gemessen an den oben genannten Kriterien, wird die Active Surveillance zugunsten einer definitiven Therapie verlassen [6,87].

### 2.6.3 Radikale Prostatektomie

Die RP gilt als Goldstandard bei der Therapie des lokal begrenzten PCa. In den Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften wird für diesen Therapieansatz eine geschätzte Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren gefordert [4–6]. Sie ist bisher das einzige Therapieverfahren, für das in einer randomisierten kontrollierten Studie eine signifikante Verlängerung des OS im Vergleich zum konservativen Vorgehen im Sinne des Watchful Waitings gezeigt werden konnte [86].

Bei der sogenannten Prostatovesikulektomie wird die Prostata mitsamt der Samenblasen und den Ampullen der Samenleiter entfernt. Im Allgemeinen stehen hierfür verschiedene operative Verfahren und Zugangswege zur Verfügung: Die erstmals 1904 von H. H. Young durchgeführte radikale perineale Prostatektomie [88] wurde inzwischen weitgehend zugunsten der radikalen retropubischen Prostatektomie verlassen. Diese wurde erstmals im Jahre 1945 von J. Memmelhaar und T. Millin beschrieben [89]. Demgegenüber stehen die laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP) und die Roboter-assistierte radikale Prostatektomie (RARP) als vergleichsweise neue Therapieverfahren.

Eine bedeutende Weiterentwicklung der offenen Operationstechnik mit signifikanter Reduktion der peri- und postoperativen Morbidität und Mortalität gelang nach der Beschreibung des dorsalen Venenplexus und des neurovaskulären Bündels durch P. C. Walsh und P. J. Donker im Jahre 1982 [90].

Bei der RRP erfolgt der chirurgische Zugang über eine mediane Unterbauchlaparotomie. Bei einem nervenschonenden Vorgehen erfolgt nun die ascendierende Präparation der Prostata: Nach Umstechung des dorsalen Venenplexus und Präparation des Musculus (M.) sphincter urethrae externus erfolgt die distale Absetzung des Prostataapex von der Urethra. Nach subtiler Präparation und Erhaltung der neurovaskulären Bündel sowie Präparation der Samenblasen wird die Prostatabasis proximal unter Resektion einer kleinen Blasenhalsmanschette von der Blase abgesetzt. Anschließend werden Blasenhalshals und Urethra reanastomosiert [91].

Vorteile der LRP und insbesondere auch der RARP sind die exaktere Präparation der Gefäß-Nerven-Bündel zum Erhalt der erektilen Funktion und der geringere intraoperative Blutverlust, der eine Verkürzung des stationären Aufenthalts ermöglicht.

Von Nachteil ist der größere technische Aufwand, der mit einer entsprechend längeren Lernkurve beim Erlernen der Methode einhergeht und die Dauer des Eingriffs daher zu Beginn derselben erheblich verlängern kann [92,93].

Die Hauptkomplikationen nach RP stellen die Harninkontinenz und die erektile Dysfunktion dar. Eine Übersichtsarbeit von Coelho et al. aus dem Jahre 2010 ergab zwölf Monate nach RRP eine durchschnittliche Kontinenzrate von 79%, 84,8% nach LRP und 92% nach RARP. Die Potenzrate bei ein- bzw. beidseitigem Nerverhalt betrug nach zwölf Monaten Follow-Up 43,1% bzw. 60,6% für die RRP, 31,1% bzw. 54% für die LRP und 59,9% bzw. 93,5% für die RARP. Es fehlen jedoch prospektive, randomisierte Studien, die diese Daten hinreichend belegen würden [94]. Anhand der aktuellen Studienlage lässt sich daher keine eindeutige Überlegenheit der LRP oder der RARP in Bezug auf das funktionelle oder das onkologische Outcome nachweisen [95].

#### **2.6.4 Pelvine Lymphadenektomie**

Bei Patienten mit einem Intermediate- oder High-Risk-Karzinom wird im Rahmen der RP zudem eine pelvine Lymphadenektomie (LA) zum Ausschluss lokoregionärer Lymphknotenmetastasen durchgeführt. Hierbei werden die parailiakalen Lymphknoten entlang der Arteria (A.) und Vena (V.) iliaca externa und die Lymphknoten der Fossa obturatoria entfernt. Laut EAU-Leitlinie sollte im Falle einer Hochrisiko-Konstellation eine erweiterte LA unter Einschluss der Lymphknoten der A. und V. iliaca interna vorgenommen werden [4], da das Risiko für einen Lymphknotenbefall mit 15-40% hierbei deutlich erhöht ist [96].

#### **2.6.5 Radiatio**

Die Radiatio stellt eine gleichwertige Alternative zur RP beim lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen PCa dar. Die Bestrahlung kann sowohl in kurativer als auch in palliativer Intention erfolgen und kommt insbesondere auch für Patienten in Frage, bei denen die RP aufgrund des Alters oder der Begleiterkrankungen ein zu hohes Risiko bedeutet.



Unterschieden werden die perkutane Radiatio, die HDR-Brachytherapie im After-loading-Verfahren und die LDR-Brachytherapie.

Die perkutane Radiatio kann zum einen als primäres Therapieverfahren beim lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen PCa zum Einsatz kommen und zum anderen als adjuvante Bestrahlung nach RP mit inkompletter Tumorsektion (R1- oder R2-Resektion) oder als Salvage-Radiatio bei einem Lokalrezidiv oder einem BCR.

Die Bestrahlung erfolgt dreidimensional-konformal und intensitätsmoduliert nach vorheriger Durchführung eines Planungs-MRTs zur Minimierung der lokalen Nebenwirkungen bei gleichzeitig maximaler Tumorkontrolle. Dadurch ist die Radiatio trotz einer applizierten Gesamtdosis von mindestens 74 Gray (Gy) heutzutage deutlich besser verträglich.

Bei Hochrisiko-Karzinomen ist eine Dosisescalation auf bis zu 80 Gy zu Lasten einer höheren Strahlentoxizität möglich [6]. Diese Patientengruppe profitiert im Hinblick auf das OS von einer zusätzlichen neoadjuvanten oder adjuvanten hormonablativen Therapie. Sowohl für die sechsmonatige als auch die zwei- bis dreijährige ADT konnte eine signifikante Verlängerung des OS gezeigt werden [97–104]. Unklar ist dagegen, ob die zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege sich positiv auf das OS auswirkt [105–107].

Es existieren keine prospektiven, randomisierten Studien zum Vergleich der Prävalenz von Inkontinenz und Impotenz nach RP oder Radiatio. Retrospektive Studien zeigen jedoch im allgemeinen günstigere Potenz- und Kontinenzraten nach Radiatio [108]. So hat eine retrospektive Studie von Potosky et al. aus dem Jahre 2004 fünf Jahre nach RP bzw. perkutaner Radiatio bei Patienten mit lokal begrenzten PCa ein dreimal höheres Inkontinenz-Risiko für Patienten der RP-Kohorte (14-16% vs. 4%) ergeben, sowie eine deutliche höhere Prävalenz der erektilen Dysfunktion (79,3% vs. 63,5%) [109].

Dem gegenüber steht eine deutlich höhere Rate an gastrointestinalen und urogenitalen Spättoxizitäten nach RT. 30% der Patienten leiden fünf Jahre nach perkutaner Radiatio mit einer Gesamtdosis von 74 Gy an gastrointestinalen Spättoxizitäten > Grad 2 (z.B. massive Diarrhöen, Perforationen, Fisteln, schwere Blutungen). 34% der Patienten leiden an urogenitalen Spättoxizitäten wie z.B. Dysurie, Pollakisurie, Mikro- und Makrohämaturie [110].

Ein spezifisches Risiko der Radiatio ist zudem die Induktion von Zweitmalignomen. Ihre Inzidenz ist nach perkutaner Radiatio signifikant erhöht [111–113].

Bei der Brachy-Therapie werden die sogenannte LDR-Brachy-Therapie mit der permanenten Implantation radioaktiver Seeds und die HDR-Brachy-Therapie im After-loading-Verfahren unterschieden. Die LDR-Brachy-Therapie sollte nur bei einem lokal begrenzten Low-Risk-PCa eingesetzt werden [77,114–119]. Die HDR-Brachytherapie mit anschließender perkutaner Radiatio ist dagegen eine der RP oder der alleinigen perkutanen Radiatio gleichwertige Therapieoption beim lokal begrenzten PCa mittleren oder hohen Risikos. Nicht belegt ist der Nutzen einer neoadjuvanten oder adjuvanten ADT [120–127]. Aufgrund des erhöhten Risikos für einen akuten Harnverhalt postinterventionell sind eine obstruktive Miktionslage mit einem IPSS  $\geq 12$  oder ein Prostatavolumen  $\geq 60\text{ml}$  Kontraindikationen für die Durchführung einer Brachy-Therapie [128].

### **2.6.6 Androgendeprivations-Therapie**

Die ADT wird primär beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten PCa zur adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapie eingesetzt. Beim lokal begrenzten PCa kommt sie als alleiniges Therapieverfahren mit palliativer Zielsetzung bei Patienten höheren Alters oder mit erheblicher Komorbidität in Frage [4–6].

Androgene (überwiegend Testosteron) werden fast ausschließlich in den Hoden gebildet, nur ein geringer Teil wird in der Nebennierenrinde produziert. Die Stimulation zur Produktion und Ausschüttung der männlichen Geschlechtshormone erfolgt über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse: Im Hypothalamus wird Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) bzw. Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH) sezerniert, was zur Ausschüttung des Luteinisierenden Hormons (LH) in der Adenohypophyse führt. Dieses wirkt stimulierend auf die Produktion von Testosteron in den Leydig-Zellen des Hodens. Durch das Enzym 5 $\alpha$ -Reduktase entsteht in den Prostatazellen das etwa zehnmal potentere Dihydrotestosteron, welches wiederum wachstumsstimulierend auf die Tumorzellen aber auch auf das gesunde Prostatagewebe wirkt.

Die ADT beruht daher auf einem Testosteronentzug der PCa-Zellen. Im Jahre 1941 konnten Huggins und Hodges erstmals die Wirksamkeit der Androgendeprivation beim metastasierten PCa nachweisen [23].

Es besteht die Möglichkeit der medikamentösen oder der operativen Kastration im Sinne einer bilateralen, subkapsulären Orchiektomie nach Riba. Bei der medikamentösen Therapie kann entweder die Androgen-Ausschüttung supprimiert oder der Androgen-Rezeptor blockiert werden, wodurch es aufgrund des intrazellulären Testosteronmangels vermehrt zur Induktion von Apoptose kommt. Die Kombination beider Wirkmechanismen wird als maximale Androgenblockade bezeichnet. Unterschieden werden LHRH-Agonisten und -Antagonisten, sowie steroidale und nicht-steroidale Antiandrogene [4–6].

Für die ADT konnte primär eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und lediglich eine minimale Verlängerung des OS nach zehn Jahren beim fortgeschrittenen PCa gezeigt werden [129], sodass die ADT als überwiegend symptomatische, palliative Therapie zu werten ist [4–6].

## **2.7 Nachsorge**

Das Ziel der Nachsorge ist es, ein eventuelles Tumorrezidiv frühzeitig zu erkennen, um schnellstmöglich eine adäquate Therapie einzuleiten. Die Art der Nachsorge richtet sich dabei nach dem vorliegenden TNM-Stadium, dessen Prognose und dem Therapieziel, welches entweder kurativer oder palliativer Natur sein kann.

Die Nachsorge sollte bei asymptomatischen Patienten in den ersten zwei Jahren nach kurativ intendierter Primärtherapie alle drei Monate, im dritten und vierten Jahr halbjährlich und ab dem fünften Jahr jährlich erfolgen. Sie basiert im Wesentlichen auf der regelmäßigen Kontrolle des PSA-Verlaufs. Die DRU oder der TRUS werden bei fehlendem Verdacht auf ein Rezidiv von den deutschen Leitlinien nicht als fester Bestandteil der Nachsorgeuntersuchung empfohlen. Bildgebende Untersuchungen sind ebenfalls nur bei entsprechender Symptomatik und einer möglichen therapeutischen Konsequenz indiziert [6].

Gemäß der Kriterien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) ist ab einem PSA-Wert  $> 0,2$  ng/ml nach RP von einem Tumorrezidiv auszugehen. Der Grenzwert

nach RT liegt 2 ng/ml über dem tiefsten, nach Abschluss der Therapie gemessenen PSA-Wert, dem sogenannten PSA-Nadir [130]. Ebenso können bei der DRU palpable Veränderungen im Bereich der Prostata bzw. der ehemaligen Prostatatage Zeichen eines Lokalrezidivs sein.

Die weitere Therapie richtet sich nach der initial durchgeführten Therapie, der Krankheitsprognose sowie der weiteren Lebenserwartung des Patienten [4–6].

### **3 Zielsetzung der Doktorarbeit**

Patienten ab dem 75. Lebensjahr, die an einem lokal begrenzten PCa erkrankt sind, bleibt eine definitive Therapie in Form einer RP häufig allein aufgrund ihres Lebensalters versagt [13], da die Studienlage zum onkologischen Outcome für dieses Patientenkollektiv nicht ausreichend ist [12,13]. Bei dieser schematischen Vorgehensweise bleibt die individuelle LE des einzelnen Patienten, abhängig von seinen Vorerkrankungen und der allgemeinen körperlichen Fitness, unberücksichtigt. Auch das Vorliegen eines High-Grade-PCa hat häufig keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung, obwohl es aufgrund seiner rascheren Progredienz auch im höheren Lebensalter zu einer relevanten Verkürzung der weiteren LE führen kann.

Das Ziel der Arbeit ist es daher zum einen, die spezifischen Tumorcharakteristika von Patienten  $\geq 75$  Jahren mit einem lokal begrenzten PCa zu erfassen, und zum anderen, das onkologische Outcome der  $\geq 75$ -Jährigen mit einer LE von über 10 Jahren nach RP zu untersuchen.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Patientenkollektiv**

Es wurden 13.997 Patienten mit einem klinisch lokal begrenzten PCa aus der klinik-eigenen Datenbank, die sich zwischen Januar 2006 und Dezember 2013 an der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf einer RP unterzogen, in die Studie eingeschlossen. Davon waren 13.732 Männer  $< 75$  und 265  $\geq 75$  Jahre alt. Ziel der Studie war es, einerseits die Tumorcharakteristika und andererseits das onkologische Outcome dieser beiden Altersgruppen zu vergleichen. Für das onkologische Follow-Up analysierten wir Patienten mit einem vollständigen Follow-Up von mindestens 36 Monaten und unterteilten sie nach Lebensalter. Eingeschlossen wurden 8871 Männer  $< 75$  Jahren und 143 Männer  $\geq 75$  Jahren. Die Daten wurden prospektiv mit Hilfe einer extern zertifizierten Datenbank erhoben. Alle Patienten wurden von einem der zehn High-Volume-Chirurgen an der Martini-Klinik operiert. Als BCR nach RP wurde ein PSA-Wert  $\geq 0.2$  ng/ml und steigend definiert. Metastasen wurden mittels radiologischer Bildgebung nachgewiesen. Die Todesursache wurde von den behandelnden Ärzten, anhand der Aktenlage sowie der Todesbescheinigung oder der Todesbescheinigung alleine festgelegt.

### **4.2 Chirurgisches Vorgehen und histologische Evaluation**

Die RP wurde entweder offen retropubisch oder Roboter-assistiert laparoskopisch in der bereits zuvor veröffentlichten Weise durchgeführt [91]. Das pathologische Stadium der Erkrankung wurde mit Hilfe des American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2002 Staging-Systems festgelegt, das Tumor-Grading erfolgte nach dem Gleason-Grading-System [66,131].

### **4.3 Nachsorge**

Die Nachsorge nach RP bestand aus regelmäßigen PSA-Wert-Kontrollen gemäß der aktuellen EAU-Leitlinien [4], eine DRU erfolgte je nach Ermessen des behandelnden Arztes. Bildgebende Untersuchungen (Computertomographie (CT), Magnetresonanz-

tomographie (MRT) und Knochenszintigraphie) wurden postoperativ bei Verdacht auf ein lokales Rezidiv oder eine systemische Ausbreitung der Erkrankung durchgeführt. Der Verdacht hierzu wurde aufgrund erhöhter PSA-Werte oder einer konkordanten Symptomatik gestellt. Das onkologische Outcome von Männern  $< 75$  und  $\geq 75$  Jahren bei Durchführung der RP wurde verglichen.

#### **4.4 Statistische Analyse**

Um Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Untergruppen festzustellen, wurden T-Tests, Chi-Quadrat-Tests und Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt. Zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen dem Alter bei RP und dem onkologischen Ergebnis wurden uni- und multivariable Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Als Kovariablen dienten der Gleason-Score (kategorial), der präoperative PSA-Wert (kontinuierlich), der Lymphknotenstatus (dichotom), der chirurgische Absetzungsrand (dichotom), das pathologische T-Stadium (kategorial), eine adjuvante oder Salvage-Radiatio und/oder ADT und eine neoadjuvante Behandlung (dichotom). Die Wahrscheinlichkeit für das BCR-freie Überleben, das MFS, das CSS, das OS und andere Todesursachen wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven und dem Log-Rank-Test verglichen. Als statistische Software wurde STATA (Version 14 für Windows, Stata-Corp LP, College Station, TX) verwendet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patienten und Tumorcharakteristika

Die demographischen Daten und die Tumorcharakteristika der Patienten nach Altersgruppe sind in Tabelle 3 dargestellt. Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren hatten ein höheres Risiko für einen aggressiveren Tumor gemäß dem pathologischen Gleason-Score ( $p < 0,001$ ) und der D'Amico-Risiko-Klassifikation ( $p < 0,001$ ). Außerdem bestand bei älteren Patienten ein höheres Risiko für ein organüberschreitendes Wachstum ( $p < 0,001$ ), einen positiven chirurgischen Absetzungsrand ( $p = 0,004$ ), das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (0,028) und eine Salvage-ADT ( $p = 0,002$ ). Der präoperative PSA-Wert war in beiden Gruppen ähnlich hoch ( $p = 0,639$ ). Beim präoperativen ASA-Status bestand kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,213$ ). Die Unterteilung der Patienten nach Eingriffsjahr zeigt den steigenden absoluten und relativen Anteil von Patienten  $\geq 75$  Jahren, die in der Martini-Klinik radikal prostatektomiert wurden (Tabelle 4).

	<b>Alter <math>\geq 75</math> (n=265)</b>	<b>Alter <math>&lt; 75</math> (n=13.732)</b>	<b>p-Wert</b>
Lokal begrenztes PCa	54,2 %	67,3 %	$< 0,001$
pN1	11,3 %	7,7 %	0,028
R1-Status	23,2 %	16,5 %	0,004
Gleason-Score $\leq 6$	4,6 %	16,9 %	$< 0,001$
Gleason-Score 7	85,2 %	76,5 %	
Gleason-Score $\geq 8$	10,2 %	5,6 %	
D'Amico-Risiko- Klassifikation			$< 0,001$
• Low	15,5 %	34,6 %	
• Intermediate	57,0 %	46,5 %	
• High	27,6 %	18,8 %	

Mittlerer präoperativer PSA-Wert	10,3 ng/ml	9,8 ng/ml	0,639
Mittleres Alter bei RP	76,1 Jahre	63,6 Jahre	< 0,001
Offene RRP	84,9 %	86,4 %	0,474
RARP	15,1 %	13,6 %	
Mediane, präoperative ASA-Klasse	2	2	0,213
Neoadjuvante Therapie	5,7 %	4,6 %	0,434
Adjuvante Radiatio	4,9 %	3,7 %	0,572
Salvage-Radiatio	9,8 %	9,6 %	
Adjuvante ADT	1,1 %	1,2 %	0,002
Salvage-ADT	10,6 %	5,6 %	

*Tabelle 3. Demographische Daten und Tumorcharakteristika nach Altersgruppe.*

Eingriffsjahr	<b>2006 - 2008</b>	<b>2009 - 2011</b>	<b>2012 - 2013</b>
Anteil der Patienten $\geq$ 75 Jahren am Gesamtkollektiv in %	1,07	1,90	2,65
Durchschnittliche Anzahl der Patienten $\geq$ 75 Jahren pro Jahr	14	37	56

*Tabelle 4. Absolute Zahl der radikal prostatektomierten Patienten  $\geq$  75 Jahren und deren Anteil am Gesamtkollektiv unterteilt nach Eingriffsjahren.*



## 5.2 Onkologisches Outcome

Das mediane Follow-Up betrug 47,3 Monate (47,4 Monate bei Patienten < 75 Jahren und 43,1 Monate bei Patienten ≥ 75 Jahren). Das 5-Jahres-BCR-freie Überleben für Patienten ≥ 75 Jahren lag bei 64,2%, respektive 76,9% bei Patienten < 75, das MFS bei 84,7%, respektive 96,2%, das CSS bei 98,4%, respektive 99,0%, und das OS bei 91,3%, respektive 96,2%. Insgesamt trat bei 28,2% der Patienten ≥ 75 Jahren innerhalb des Beobachtungszeitraums ein BCR auf (18,9% bei Patienten < 75 Jahren), Metastasen bei 8,4% respektive 3,2%, krebsspezifischer Tod bei 0,7% respektive 0,6% und andere Todesursachen bei 3,9% respektive 1,8%.

Bei Vergleich des onkologischen Outcomes von Patienten < 75 Jahren mit Patienten ≥ 75 Jahren zeigten ältere Patienten in univariablen Analysen ein höheres Risiko für die Entwicklung eines BCR (Hazard Ratio (HR) 1,74, 95%-CI 1,27-2,39,  $p=0,001$ ) und von Metastasen (HR 3,14, 95%-Konfidenzintervall (CI) 1,76-5,62,  $p=0,002$ ) (Tabelle 5, Abbildung 3 und 4). Auch nach Einberechnung weiterer prognostischer Faktoren wie dem Gleason-Score, dem präoperativen PSA-Wert, dem Lymphknotenstatus, dem chirurgischen Absetzungsrand, dem pathologischen T-Stadium, der adjuvanten und neoadjuvanten Bestrahlung und/oder adjuvanter oder neoadjuvanter ADT blieb der Effekt des Alters bei RP sowohl für das BCR (HR 2,13, 95%-CI 1,53-2,95,  $p<0,001$ ) als auch für das Auftreten von Metastasen (HR 1,91, 95%-CI 1,03-3,53,  $p=0,040$ ) signifikant (Tabelle 5).

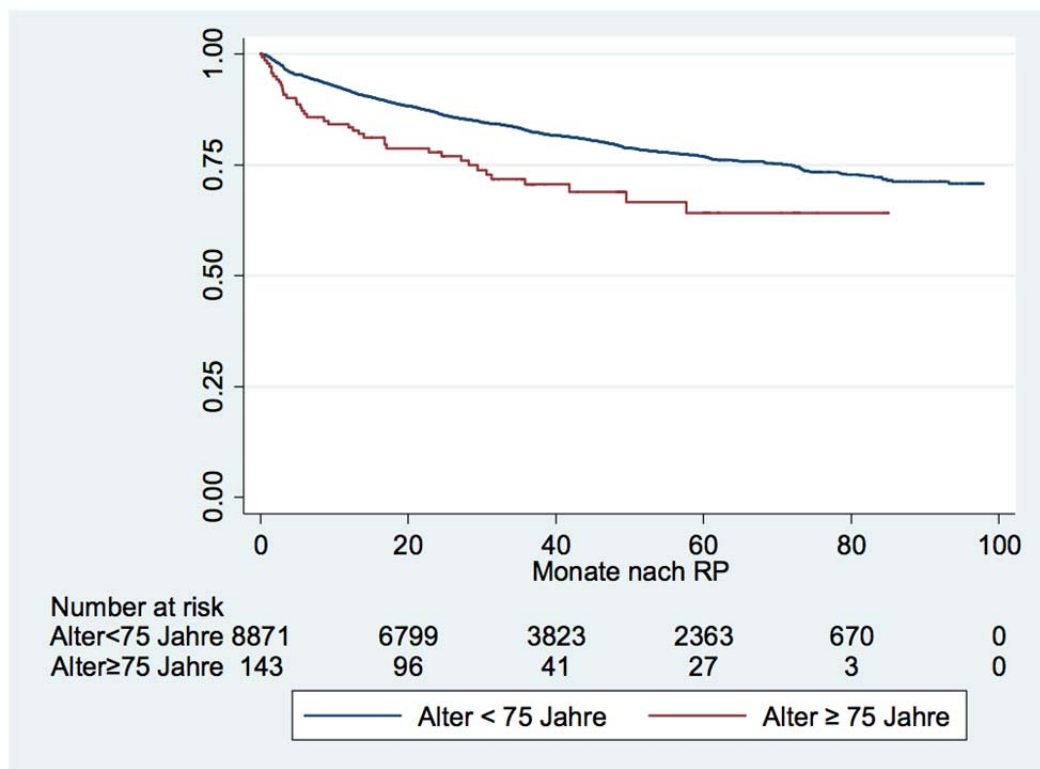


Abbildung 3. BCR-freies Überleben nach Altersgruppe ( $p < 0,001$ ).

	Univariable Analyse			Multivariable Analyse		
	HR	95%-CI	p-Wert	HR	95%-CI	p-Wert
Biochemisches Rezidiv	1,74	1,27-2,39	0,001	2,13	1,53-2,95	<0,001
Auftreten von Metastasen	3,14	1,76-5,62	<0,001	1,91	1,03-3,53	0,040
Krebsspezifischer Tod	1,23	0,17-8,89	0,837	0,69	0,09-5,07	0,715
Andere Todesursachen	2,54	1,12-5,74	0,025	2,22	0,98-5,03	0,057
Gesamte Todesfälle	1,97	0,93-4,17	0,078	1,42	0,67-3,02	0,362

Tabelle 5. Uni- und multivariable Cox-Regressions-Analyse: Effekt des Alters zum Zeitpunkt der RP bei Patienten  $\geq 75$  Jahren (Alter < 75 als Referenz) auf verschiedene Parameter zum onkologischen und Overall Outcome bei 9014 Patienten mit einem Mindest-Follow-Up von 36 Monaten.

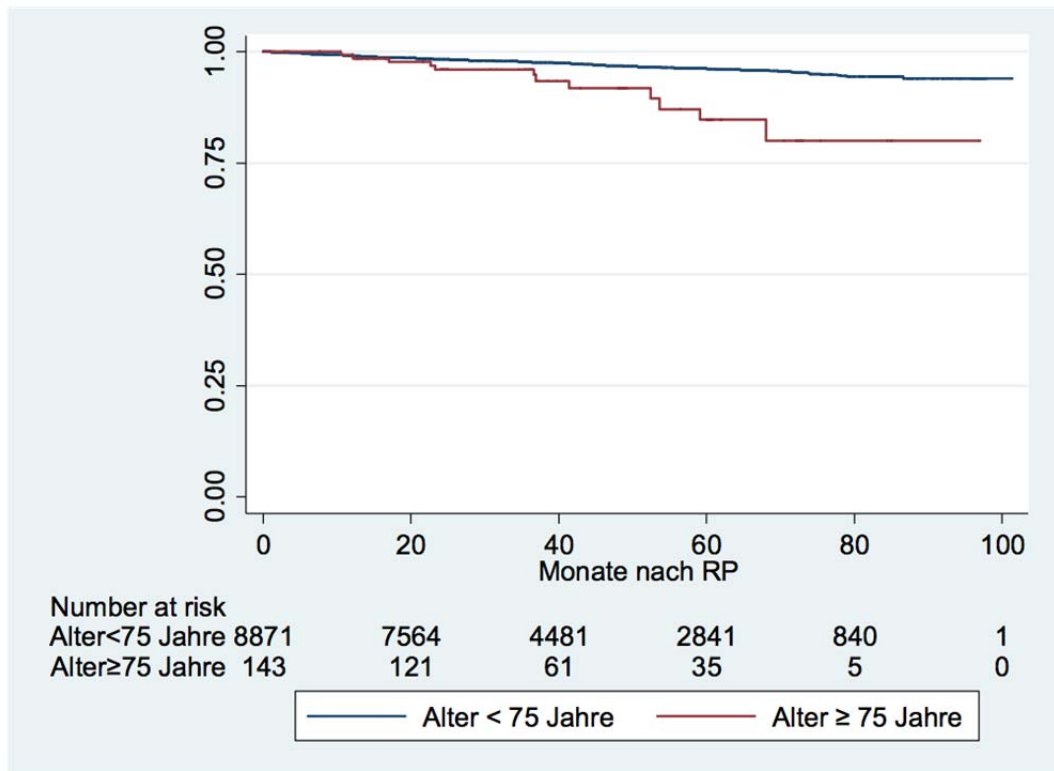


Abbildung 4. Metastasenfreies Überleben nach Altersgruppe ( $p < 0,001$ )

Das Alter bei RP war weder in uni- (HR 1,23, 95%-CI 0,17-8,89,  $p=0,837$  und HR 1,97, 95%-CI 0,93-4,17,  $p=0,078$ , Tabelle 5 und Abbildung 5 und 6) noch in multivariablen Regressionsanalysen (HR 0,69, 95%-CI 0,09-5,07,  $p=0,715$  und HR 1,42, 95%-CI 0,67-3,02,  $p=0,362$ , Tabelle 5) mit der krebspezifischen oder der Gesamtmortalität assoziiert. Die Häufigkeit anderer Todesursachen wurde in univariablen Analysen signifikant vom Alter beeinflusst (HR 2,54, 95%-CI 1,12-5,74,  $p=0,025$ , Tabelle 5), während sich in multivariablen Analysen eine insignifikante Tendenz zu einem höheren Risiko für andere Todesursachen (OCM) zeigte (HR 2,22, 95%-CI 0,98-5,03,  $p=0,057$ , Tabelle 5). Jedoch traten andere Todesursachen mit sechs nicht krebsassoziierten Todesfällen bei Patienten  $\geq 75$  Jahren sehr selten auf (Abbildung 7,  $p=0,020$ ).

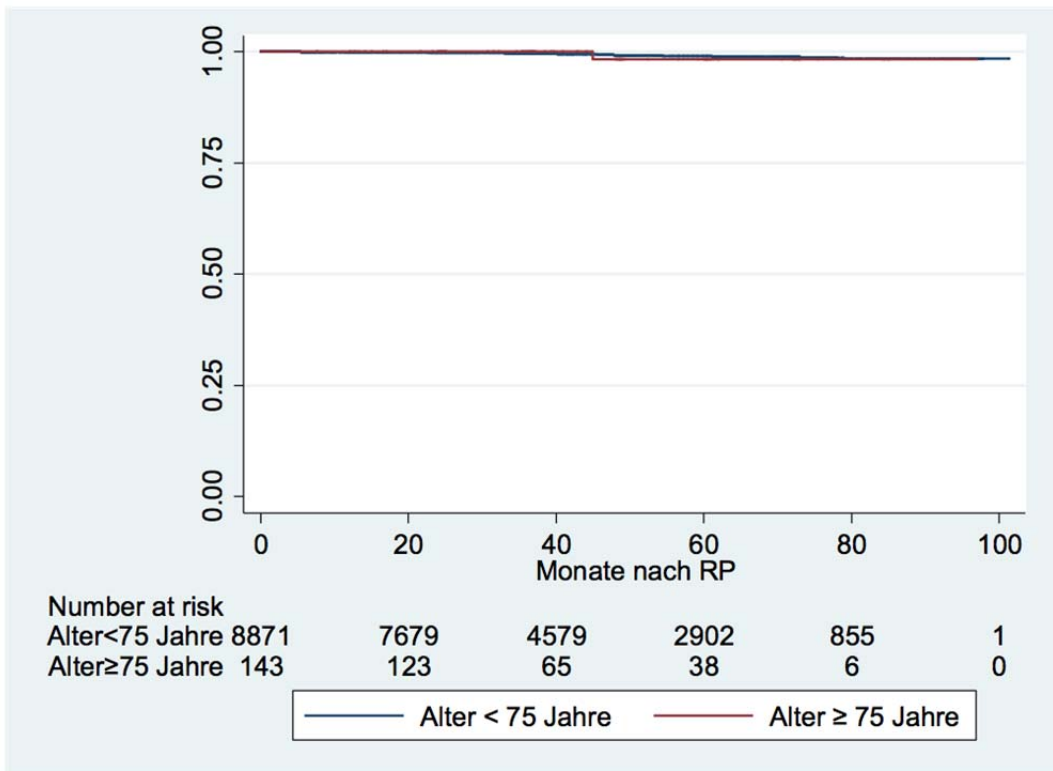


Abbildung 5. Metastasenfreies Überleben nach Altersgruppe ( $p < 0,001$ )

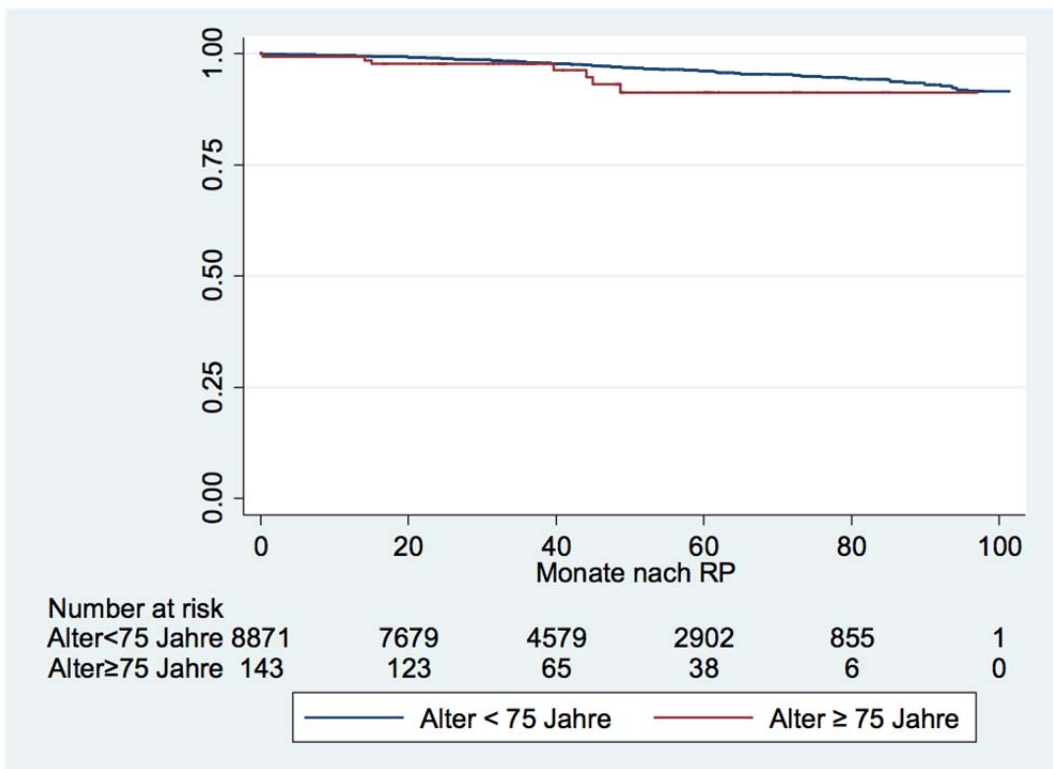


Abbildung 6. Gesamtüberleben nach Altersgruppe ( $p=0,072$ )

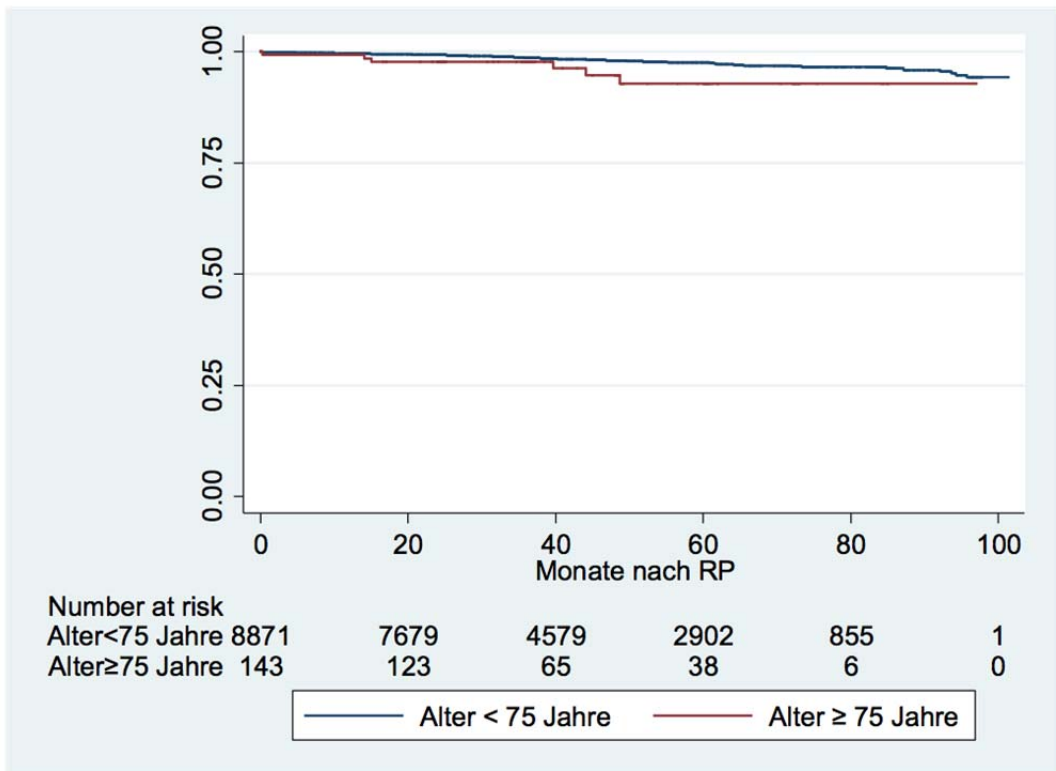


Abbildung 7. Andere Todesursachen nach Altersgruppe ( $p=0,020$ )

## 6 Diskussion

Das PCa ist die häufigste solide Tumorerkrankung des Mannes [1,2]. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für die Entwicklung eines PCa: Im Jahr 2012 lag das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose bei 71 Jahren [3]. Aufgrund des medizinischen Fortschritts und des steigenden Lebensstandards erhöht sich auch die durchschnittliche LE [4], sodass in Zukunft immer mehr Patienten im Laufe ihres Lebens an einem signifikanten PCa erkranken werden. Sollen diese Patienten einer RP zugeführt werden, wird von führenden Leitlinien aufgrund der in der Regel langsamen, natürlichen Progredienz des PCa eine angemessene weitere LE [5] bzw. eine LE von mindestens zehn Jahren [4,7] gefordert.

In Europa oder Nordamerika beträgt die LE bei Männern im Alter von 75 Jahren noch etwa zehn Jahre [14–16], während für die gesündesten 25% sogar eine weitere LE von bis zu 15 Jahren anzunehmen ist [17]. Demzufolge kommt die RP für eine immer größere Anzahl von Patienten in Betracht. Diese Entwicklung lässt sich auch am zunehmend älteren Patientenkollektiv der Martini-Klinik ablesen (s. Tabelle 4).

Zwar konnte für Patienten über 65 bzw. 70 Jahren bereits ein ähnliches onkologisches Outcome nach RP nachgewiesen werden wie bei jüngeren Patienten [8–11], jedoch existieren bisher nur wenige Studien mit geringer Fallzahl zum onkologischen Outcome bei Patienten  $\geq 75$  Jahren [12,13].

Xylinas et al. untersuchten retrospektiv eine Kohorte von 22 Patienten zwischen 75 und 81 Jahren (mittleres Alter 75), die von 2000 bis 2007 laparoskopisch prostatektomiert worden waren [12]. Die mittlere ASA-Klasse der Patienten betrug 2,1. Bei fünf Patienten (23%) lag ein pT3-Stadium vor. Nach einem medianen Follow-Up von 42 Monaten war keiner der Patienten verstorben, fünf hatten ein BCR erlitten. Ein Jahr nach RP gaben 82% der Patienten an, vollständig kontinent zu sein; 36% der Männer berichteten, ihre Erektion sei ausreichend für Geschlechtsverkehr. Ein Vergleich mit einer jüngeren Altersgruppe oder anderen Therapieverfahren wurde nicht durchgeführt.

Eine retrospektive Studie von Labanaris et al. aus dem Jahre 2012 verglich sowohl das onkologische als auch das funktionelle Outcome nach RARP von Männern  $\geq 75$  Jahren ( $n=45$ ) mit dem jüngerer Patienten ( $n=1955$ ) [13]. Die Autoren verzeichneten signifikante Unterschiede bei der Zahl der nerverhaltenden Operationen ( $\leq 75$ : 65,7% vs.  $\geq 75$ : 51,1%) und der Potenzrate nach zwölf Monaten (66,2% vs. 39,6%). Die Kontinenzrate lag nach zwölf Monaten bei 92,8% bzw. 86,9%. Patienten  $\geq 75$  hatten außerdem durchschnittlich sowohl einen höheren Gleason-Score als auch ein höheres pT-Stadium und es lag häufiger ein positiver chirurgischer Absetzungsrand vor, wobei die Unterschiede keine statistische Signifikanz erreichten. Innerhalb des medianen Follow-Ups von 17,2 Monaten trat kein PCa-assoziiertes Todesfall in der Kohorte der  $\geq 75$ -Jährigen auf, 95,5% zeigten keine Anzeichen für ein BCR, jedoch ist auch diese Studie limitiert durch ihr kurzes medianes Follow-Up und die Größe der Stichprobe.

Zwei weitere Studien verglichen die Lebenserwartung und Lebensqualität von Männern  $\geq 75$  Jahren nach RP mit der nicht therapierten Patienten: Alibhai et al. konnten zeigen, dass v.a. Patienten  $\geq 75$  Jahren mit einem High-Risk-PCa und nur wenigen Nebenerkrankungen von einer RP profitieren [18]. Männer mit einem Gleason-Score  $\leq 7$  in der Biopsie profitierten bis zu einem Alter von 75 Jahren sowohl bezüglich der allgemeinen LE als auch bezüglich der qualitätskorrigierten LE, ab einem Gleason-Score von 8 ließ sich dieser Vorteil sogar für Patienten bis zu einem Alter von 80 Jahren bei RP nachweisen.

Mandel et al. untersuchten anhand der gleichen Datenbank, wie der für diese Studie verwendeten, welchen Einfluss das Patientenalter auf das funktionelle Outcome nach RP hat [17]. Es wurden 8295 Patienten, die sich zwischen 2009 und 2013 in der Martini-Klinik einer RP unterzogen hatten, analysiert. Evaluiert wurden sowohl die Kontinenz- als auch die Potenzrate nach drei und zwölf Monaten. In der Gruppe der  $< 65$ -Jährigen waren 93,2% der Männer zwölf Monate nach RP kontinent, bei Patienten  $\geq 65$  und  $< 70$  Jahren 90,8%, bei Patienten  $\geq 70$  und  $< 75$  Jahren 86%, bei Patienten  $\geq 75$  Jahren 86,5%, wobei Kontinenz definiert war als die Verwendung von maximal einer Vorlage pro Tag. Zwölf Monate nach RP waren 59,3% der Männer  $< 65$  Jahren weiterhin potent, bei Männern  $\geq 65$  und  $< 70$  Jahren betrug die Potenzrate 46,9%,

bei Männern  $\geq 70$  und  $< 75$  Jahren 44,4% und bei den  $\geq 75$ -Jährigen 31,3%. Potenz war definiert als International Index of Erectile Function (IIEF)  $\geq 18$ .

<b>Alter bei RP in Jahren</b>	<b>Potenzrate 12 Monate nach RP (%)</b>	<b>Kontinenzrate 12 Monate nach RP (%)</b>
< 65	59,3	93,2
$\geq 65$ bis $< 70$	46,9	90,8
$\geq 70$ bis $< 75$	44,4	86,0
$\geq 75$	31,3	86,5

*Tabelle 6. Potenz- und Kontinenzraten 12 Monate nach RP unterteilt nach Altersgruppe in Prozent [17].*

Beide Studien belegen, dass Männer  $\geq 75$  Jahren nach RP im Vergleich zum nicht therapierten Patientenkollektiv eine höhere Lebenserwartung und höhere Lebensqualität [18] bei einem guten funktionellen Outcome aufweisen [17].

Vorhergehende Studien ergaben ähnliche Potenzraten für Patienten  $\geq 75$  Jahren, während die Kontinenzrate mit 60% bis 87% angegeben wurde [13,132,133]. Labanaris et al. berichteten in der oben beschriebenen Studie aus dem Jahre 2012 von einer Kontinenzrate von 86,9% bei Patienten  $\geq 75$  Jahren ein Jahr nach RARP und einer Potenzrate von 39,6% [13].

Shikanov et al. untersuchten 1436 Patienten, die zwischen 2003 und 2008 mittels RARP radikal prostatektomiert worden waren [132]. 5% der Patienten waren älter als 70 Jahre. In der Gruppe der  $\geq 75$ -Jährigen waren ein Jahr nach RARP 59% der Männer kontinent (keine Sicherheitsvorlage), während die Potenzrate bei 46% lag (Erektion ausreichend für Geschlechtsverkehr).

Die Studie von Wallerstedt et al. aus dem Jahre 2013 untersuchte mögliche Einflussfaktoren auf die postoperative Kontinenz bei 1360 Männern mit lokal begrenztem PCa, die zwischen 2008 und 2010 an 15 verschiedenen Kliniken in Schweden ope



riert worden waren [133]. Das mediane Alter bei RP betrug 64 Jahre (Altersspanne von 41–77 Jahren). Bei 58% der Männer lag ein cT1-Tumor vor, bei 37% ein cT2- und bei 2% ein cT3-Tumor. Einzig das Alter und die präoperative Kontinenz hatten einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Kontinenz (keine Sicherheitsvorlage): Zwölf Monate nach RP lag diese in der Gruppe der 70- bis 80-Jährigen (n=145) bei 62%.

Tabelle 7 bietet eine Übersicht über die oben genannten Studien mit dem jeweiligen Outcome hinsichtlich Potenz und Kontinenz. Aufgrund verschiedener Evaluationsmethoden und divergierender Definitionen des funktionellen Outcomes ist ein direkter Vergleich der Studienergebnisse jedoch nicht möglich.

<b>Studie</b>	<b>Potenzrate 12 Monate nach RP (%)</b>	<b>Kontinenzrate 12 Monate nach RP (%)</b>
Mandel, 2015 [17]	31,3	86,5
Labanaris, 2012 [13]	39,6	86,9
Shikanov, 2010 [132]	46,0	59,0
Wallerstedt, 2013 [133]	—	62,0

*Tabelle 7. Potenz- und Kontinenzraten verschiedener Studien 12 Monate nach RP bei Patienten  $\geq$  75 Jahren in Prozent.*

Eine Analyse der US-amerikanischen „Surveillance, Epidemiology and End Results“- (SEER)-Datenbank von 1974 bis 2003 von Jani et al. aus dem Jahre 2008 hat zudem gezeigt, dass ältere Männer häufig an deutlich aggressiveren Tumoren leiden als jüngere. Des Weiteren weisen sie häufiger einen positiven Resektionsrand bei insgesamt höherem pT-Stadium auf [134]. Dies hat zur Folge, dass die Vermeidung einer definitiven Therapie ggf. zu einer relevanten Verkürzung der Lebenserwartung dieser Patienten führen kann [135].

Greco et al. konnten in einer Studie aus dem Jahre 2009 zum Outcome von Patienten  $\geq$ 70 (n=23) nach RARP verglichen mit dem jüngerer Patienten (n=180) ebenfalls

zeigen, dass in der Gruppe der  $\geq 70$ -Jährigen ein signifikant höherer Gleason-Score im histologischen Endpräparat vorlag [136]. Dennoch war das Outcome nach RP vergleichbar mit dem der jüngeren Kohorte. Es verging lediglich ein längerer Zeitraum bis zur Wiedererlangung der Kontinenz.

Kunz et al. verglichen in ihrer Fallstudie aus dem Jahre 2013 sowohl die Tumorkarakteristika als auch das funktionelle und onkologische Outcome nach RP von Patienten  $\geq 70$  ( $n=411$ ) mit dem von Patienten  $< 70$  Jahren ( $n=1225$ ), die zwischen 1997 und 2009 in der gleichen Klinik radikal prostatektomiert worden waren [11]. Sie stellten ebenfalls eine signifikant höhere Zahl von nicht organbegrenzten Tumoren und insgesamt höheren Gleason-Scores sowohl in der Biopsie als auch im Endpräparat nach RP in der älteren Kohorte fest. Die Rate der R1-Resektionen war dagegen nicht signifikant erhöht. Für die Gruppe der  $\geq 70$ -Jährigen konnte zwar ein signifikant geringeres 10-Jahres-OS gezeigt werden, jedoch war das Alter allein keine unabhängige Variable für das OS, ein positiver Lymphknotenstatus, ein Gleason-Score  $\geq 8$  und eine ASA-Klasse von 3 bis 4 hingegen schon. Die Kontinenzrate zwei Jahre nach RP war in beiden Gruppen vergleichbar.

In der vorliegenden Studie hatten Patienten  $\geq 75$  ebenfalls sowohl aggressivere als auch lokal weiter fortgeschrittene Tumoren mit einer höheren Rate an positiven chirurgischen Absetzungsrandern. Bei Betrachtung des onkologischen Outcomes zeigte sich trotz sorgfältiger Selektionierung der Patienten für die RP eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines BCR und/oder einer Metastasierung. Hieraus ergibt sich ebenfalls eine höhere Rate an Patienten  $\geq 75$  Jahren, bei denen eine Salvage-ADT erforderlich ist. Bezüglich der krebsspezifischen Mortalität gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen.

In univariablen Cox-Regressionsanalysen hatten Patienten  $\geq 75$  Jahren ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko während des Beobachtungszeitraums an einer anderen Todesursache zu sterben. Trotzdem war die absolute Zahl dieser Patienten in beiden Gruppen sehr niedrig. Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens zeigten sich ähnlich niedrige Raten, da in beiden Altersgruppen hauptsächlich andere Erkrankungen todesursächlich waren. Zu bedenken ist hierbei, dass die Patienten  $\geq 75$  Jahren in der

untersuchten Kohorte hoch selektioniert und gesund sind, was sich in dem niedrigen ASA-Status, der sich nicht signifikant von dem jüngerer Patienten unterscheidet, widerspiegelt. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse womöglich nicht auf Patienten  $\geq 75$  Jahren im Allgemeinen übertragbar.

Die Unterteilung der Patienten nach Eingriffsjahr zeigt den steigenden absoluten und relativen Anteil von Patienten  $\geq 75$  Jahren, die in der Martini-Klinik radikal prostatektomiert wurden (Tabelle 4). Erst kürzlich veröffentlichte Daten von Männern dieser Altersgruppe, die mit einem neu diagnostizierten, lokal begrenzten PCa konservativ behandelt wurden, zeigten eine 15-Jahres-krebspezifische Mortalität von 10-27% in Abhängigkeit vom Gleason-Score der Stanzbiopsie [137]. Untersucht worden waren 31.137 Patienten  $\geq 65$  Jahren aus der US-amerikanischen SEER-Datenbank, bei denen zwischen 1992 und 2009 ein lokal begrenztes PCa diagnostiziert worden war, und die zunächst eine konservative Therapie im Sinne des Watchful Waitings erhalten hatten. Das mediane Alter bei Diagnose betrug 75 Jahre, das mediane Follow-Up lag bei 6,4 Jahren. 87% der Tumore wiesen einen Gleason-Score  $\leq 7$  auf, 40% befanden sich im Stadium cT1c, 60% im Stadium cT2. 89% der Männer hatten einen CCI von 0 oder 1.

In der Gruppe der  $\geq 75$ -Jährigen mit einem Gleason  $\leq 7$ -Tumor lag die PCa-spezifische Mortalität nach 15 Jahren bei 10%, während sie bei einem Gleason  $\geq 8$  bereits 27% betrug. Folglich könnten ältere Patienten mit einem lokal begrenzten High-Risk-PCa im Vergleich zur konservativen Therapie von einer RP profitieren [138], denn obwohl Männer  $\geq 75$  Jahren nur ca. 25% der Patienten mit einem diagnostizierten PCa ausmachen, entfallen auf sie etwa 50% der PCa-spezifischen Todesfälle [139].

Eine große schwedische Studie aus dem Jahre 2015 konnte anhand eines nationalen PCa-Registers nachweisen, dass zwischen 2001 und 2012 trotzdem nur etwa 10% der Patienten zwischen 75 und 80 Jahren mit einem High-Risk-PCa und einem Charlson-Comorbidity-Index (CCI) von 0 einer RP oder einer RT zugeführt wurden, obwohl die weitere LE dieser Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 52% noch mindestens zehn Jahre beträgt [140] und diese Patientengruppe daher formal die Anforderungen führender Leitlinien für die Durchführung einer RP erfüllt [4,5].

Auch Labanaris et al. berichten, dass Patienten  $\geq 70$  mit lokal begrenztem PCa eine definitive Therapie häufig allein aufgrund ihres Alters verweigert wird, ohne dass die individuelle LE des Patienten bei der Therapieentscheidung berücksichtigt wird [13]. Vermutlich ist dieses Vorgehen zum Teil auch, wie eingangs dargelegt, auf das noch unzureichende onkologische Follow-Up bei dieser Patientengruppe zurückzuführen [12,13].

Aufgrund der begrenzten Studienlage ist eine präzise Patientenselektion daher von umso größerer Bedeutung. Sowohl der CCI als auch der Adult Comorbidity Index 27 (ACE-27) stellen valide Hilfsmittel zur Einschätzung des 10-Jahres-Überlebens von Patienten mit lokal begrenztem PCa dar [141]. Auf diese Weise können diejenigen Patienten selektiert werden, die aufgrund einer LE von  $\geq 10$  Jahren höchstwahrscheinlich von einer RP profitieren.

Die vorliegende Studie ist in verschiedener Hinsicht limitiert. Die größte Limitation ergibt sich aus dem retrospektiven Studiendesign. Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass die Patienten alle von High-Volume-Chirurgen eines hochspezialisierten Prostatakrebszentrums operiert wurden. Dies könnte die Rate des BCR, der Metastasierung und der CSM der untersuchten Kohorte beeinflusst haben. Auch lassen sich weder andere Einflussfaktoren noch ein Selektionsbias durch die Auswahl besonders gesunder, älterer Patienten für die RP ausschließen. Daher lassen sich die Studienergebnisse womöglich nicht ohne weiteres auf die Allgemeinbevölkerung übertragen. Und schließlich beinhaltet unsere Studie keine Kontrollgruppe ohne Therapie zum Vergleich des jeweiligen Outcomes.

Trotz dieser Limitationen ist diese Studie mit 265 Patienten  $\geq 75$  Jahren und mehr als 13.700 Patienten  $<75$  Jahren die bisher größte, die sowohl die Tumorcharakteristika als auch das onkologische Outcome bei Patienten  $\geq 75$  Jahren untersucht hat, somit liefert sie wertvolle neue Erkenntnisse für die Literatur. Zur Validierung der Ergebnisse sind in Zukunft weitere randomisierte, kontrollierte Studien nötig.

## 7 Zusammenfassung

Das PCa ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes [1,2] und primär eine Erkrankung des höheren Lebensalters [3]. Aufgrund der kontinuierlich steigenden LE [15,16] nimmt auch die Zahl der anderweitig gesunden  $\geq 75$ -Jährigen mit einem lokal begrenzten PCa stetig zu. Bisherige Studien zeigen, dass dieser wachsenden Patientengruppe aufgrund der mangelnden Datenlage zum funktionellen und onkologischen Outcome eine RP oft verwehrt wird [13], obwohl ältere Patienten häufiger an High-Risk-Tumoren leiden [11,134,136], die ohne invasive Therapie bei gesunden Männern zu einer signifikanten Verkürzung der LE führen können [135].

Bisher existierten nur wenige Studien mit geringer Fallzahl und einem kurzem Follow-Up zum Outcome nach RP bei Patienten  $\geq 75$  Jahren [12,13]. Obwohl einige Studien inzwischen jedoch belegen, dass diese sowohl eine höhere Lebenserwartung als auch eine höhere Lebensqualität als nicht therapierte Männer ihrer Altersgruppe aufweisen [18], erhalten nach wie vor nur etwa 10% der Patienten  $\geq 75$  Jahren mit einem High-Risk-PCa, die sich aufgrund ihrer physischen Konstitution und der geschätzten weiteren LE grundsätzlich hierfür eignen, eine RP [140]. Eine erst kürzlich veröffentlichte Publikation ergab, in Ergänzung zur vorliegenden Arbeit, auf der Basis der gleichen Patientenkohorte zudem ein funktionelles Outcome, welches vergleichbar mit dem jüngerer Männer ist [17].

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass Patienten  $\geq 75$  sowohl an aggressiveren als auch lokal weiter fortgeschrittenen Tumoren leiden. Hinsichtlich des onkologischen Outcomes ist das Alter selbst ein unabhängiger prognostischer Faktor für ein schlechteres BCR-freies Überleben und ein schlechteres MFS. Trotz der grundsätzlich höheren Wahrscheinlichkeit an anderen Todesursachen zu versterben, war die nicht-krebsspezifische Mortalität in dieser hoch-selektionierten Kohorte sehr gering. Daher sollte das Alter allein, insbesondere bei Patienten mit einem High-Risk-PCa, keine Kontraindikation für eine RP darstellen.

## 7.1 Summary

PCa is the most common cancer in men [1,2], it is primarily a disease of the aging male [3]. As LE increases [15,16], localized PCAs become more and more frequent in otherwise healthy  $\geq 75$ -year-olds. Recent studies have shown that very often clinicians deny radical treatment for this constantly growing patient cohort because of the lack of evidence in functional and oncological outcome after RP [13]. However, older patients are much more likely to suffer from high grade tumors [11,134,136] which may result in a significantly reduced LE in otherwise healthy men when denied invasive therapy [135].

As yet, there are only a few studies with small cohorts and a short follow-up addressing the outcome after RP in patients  $\geq 75$  [12,13]. Although several of these studies have shown that these men benefit from a higher LE as well as a better quality of life compared to patients without radical treatment [18], only 10% of the patients  $\geq 75$  with high grade disease that have an adequate estimated LE and seem physically fit for RP actually receive radical treatment [140]. In addition, a recently published, complementary study, examining the same patient cohort as ours, proofed the functional outcome to be comparable to that of younger men [17].

This study has shown that men  $\geq 75$  harbor more aggressive as well as locally more advanced tumors. Concerning the oncological outcome, age itself is an independent prognostic factor for a worse BCR-free survival and a worse MFS. Despite a naturally higher OCM, the non-cancer specific mortality in this highly selected cohort was very low. This indicates that age alone should not be a contraindication for RP – especially in men with high-risk PCa.

## 8 Verwendete Abkürzungen und Fremdwörter

A.	Arteria (Arterie)
Abb.	Abbildung
ADT	Androgen deprivation therapy (Hormonentzugstherapie)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
BCR	biochemisches Rezidiv
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa (ungefähr)
CCI	Charlson-Comorbidity-Index
CI	Konfidenzintervall
CSS	cancer-specific survival (krebsspezifisches Überleben)
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera (und so weiter)
Follow-Up	Nachbeobachtungszeitraum
ggf.	gegebenenfalls
HDR	high-dose rate (Hochdosis-Bestrahlung)
HR	Hazard Ratio
IIEF	International Index of Erectile Function
LDR	low-dose-rate (Niedrigdosis-Bestrahlung)
LE	Lebenserwartung
MFS	metastasis-free survival (metastasenfreies Überleben)
MRT	Magnetresonanztomographie
M.	Musculus (Muskel)
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

OCM	other-cause mortality
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RARP	Roboter-assistierte radikale Prostatektomie
RP	Radikale Prostatektomie
RRP	radikale retropubische Prostatektomie
Salvage	weitere Behandlung nach Therapieversagen/Rezidiv
s.	siehe
s.o.	siehe oben
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
Tab.	Tabelle
TNM	Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation (T=Tumor, N=Nodes (Lymphknoten), M=(Fern-)Metastasen)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena (Vene)
v.a.	vor allem
vs.	versus (gegen)
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel



## 9 Literaturverzeichnis

- [1] Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015;51:1171–72; 1179; 1185. doi:10.1016/j.ejca.2013.09.002.
- [2] WHO, I.: GLOBOCAN 2012: Prostate Cancer - Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. n.d.
- [3] Pöttsch O, Rößger F. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: Statistisches Bundesamt, 2015. 2015.
- [4] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124–37. doi:10.1016/j.eururo.2013.09.046.
- [5] Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177:2106–31. doi:10.1016/j.juro.2007.03.003.
- [6] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011. Berlin: 2011.
- [7] Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, Busby JE, Carroll PR, Carter HB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:240–62.
- [8] Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibovich BC, Myers RP, et al. Impact of Patient Age at Treatment on Outcome Following Radical Retropubic Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Urol* 2006;175:952–7. doi:10.1016/S0022-5347(05)00339-3.

- [9] Magheli A, Rais-Bahrami S, Humphreys EB, Peck HJ, Trock BJ, Gonzalzo ML. Impact of patient age on biochemical recurrence rates following radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178:1933-7-8. doi:10.1016/j.juro.2007.07.016.
- [10] Malaeb BS, Rashid HH, Lotan Y, Khoddami SM, Shariat SF, Sagalowsky AI, et al. Prostate cancer disease-free survival after radical retropubic prostatectomy in patients older than 70 years compared to younger cohorts. *Urol Oncol* 2007;25:291–7. doi:10.1016/j.urolonc.2006.08.001.
- [11] Kunz I, Musch M, Roggenbuck U, Klevecka V, Kroepfl D. Tumour characteristics, oncological and functional outcomes in patients aged  $\geq 70$  years undergoing radical prostatectomy. *BJU Int* 2013;111:E24-9. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11368.x.
- [12] Xylinas E, Ploussard G, Paul A, Gillion N, Vordos D, Hoznek A, et al. [Laparoscopic radical prostatectomy in the elderly ( $>75$  years old): oncological and functional results]. *Prog Urol* 2010;20:116–20. doi:10.1016/j.purol.2009.08.037.
- [13] Labanaris AP, Witt JH, Zugor V. Robotic-assisted radical prostatectomy in men  $\geq 75$  years of age. Surgical, oncological and functional outcomes. *Anticancer Res* 2012;32:2085–9.
- [14] Sun M, Trinh Q-D, Bianchi M, Hansen J, Abdollah F, Tian Z, et al. Extent of lymphadenectomy does not improve the survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases: biases associated with the handling of missing data. *BJU Int* 2014;113:36–42. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11693.x.
- [15] Europe in figures - Eurostat yearbook - Statistics Explained. 2014. 2014. [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Europe\\_in\\_figures\\_-\\_Eurostat\\_yearbook](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Europe_in_figures_-_Eurostat_yearbook).
- [16] Statistical Abstract of the United States: 2012. Births, Deaths, Marriages, and Divorces. United States Census Bureau, Washington, D.C. (2012) section 2 2012.

- [17] Mandel P, Graefen M, Michl U, Huland H, Tilki D. The effect of age on functional outcomes after radical prostatectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2015;33:203.e11-203.e18. doi:10.1016/j.urolonc.2015.01.015.
- [18] Alibhai SMH, Naglie G, Nam R, Trachtenberg J, Krahn MD. Do Older Men Benefit From Curative Therapy of Localized Prostate Cancer? *J Clin Oncol* 2003;21:3318–27. doi:10.1200/JCO.2003.09.034.
- [19] Bratt O, Folkvaljon Y, Hjälm Eriksson M, Akre O, Carlsson S, Drevin L, et al. Undertreatment of Men in Their Seventies with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68:53–8. doi:10.1016/j.eururo.2014.12.026.
- [20] Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379–85.
- [21] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet (London, England)* 2014;384:2027–35. doi:10.1016/S0140-6736(14)60525-0.
- [22] SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD: 2015.
- [23] Huggins C, Hodges C V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002;168:9–12.
- [24] Schenk JM, Till C, Hsing AW, Stanczyk FZ, Gong Z, Neuhaus ML, et al. Serum androgens and prostate cancer risk: results from the placebo arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Causes Control* 2016;27:175–82. doi:10.1007/s10552-015-0695-0.

- [25] Klap J, Schmid M, Loughlin KR. The relationship between total testosterone levels and prostate cancer: a review of the continuing controversy. *J Urol* 2015;193:403–13. doi:10.1016/j.juro.2014.07.123.
- [26] Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006;50:935–9. doi:10.1016/j.eururo.2006.06.034.
- [27] Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97:1894–903. doi:10.1002/cncr.11262.
- [28] Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91:789–94.
- [29] Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15:3866–71.
- [30] Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1637–47.
- [31] Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159–63.
- [32] Lilja H, Abrahamsson PA, Lundwall A. Semenogelin, the predominant protein in human semen. Primary structure and identification of closely related proteins in the male accessory sex glands and on the spermatozoa. *J Biol Chem* 1989;264:1894–900.
- [33] Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909–16. doi:10.1056/NEJM198710083171501.
- [34] Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995;273:289–94.

- [35] Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RAM, Schröder FH, et al. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868–78.
- [36] Whittemore AS, Cirillo PM, Feldman D, Cohn BA. Prostate specific antigen levels in young adulthood predict prostate cancer risk: results from a cohort of Black and White Americans. *J Urol* 2005;174:872–6; discussion 876. doi:10.1097/01.ju.0000169262.18000.8a.
- [37] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283–90.
- [38] Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am* 1997;24:283–91.
- [39] Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:407–13.
- [40] Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenschau RS, Ratliff TL, Smith DS, et al. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992;147:810–4.
- [41] Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993;22:31–7.
- [42] Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, Wise H, Kadmon D, Crawford ED, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology* 1998;52:195-201-2.

- [43] Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, Manjer J, Nilsson PM, Eastham JA, et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011;117:1210–9. doi:10.1002/cncr.25568.
- [44] Schröder FH, Kranse R, Rietbergen J, Hoedemaekere R, Kirkels W. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): an update. Members of the ERSPC, Section Rotterdam. *Eur Urol* 1999;35:539–43.
- [45] Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D’Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:70–98. doi:10.3322/caac.20066.
- [46] Carter HB. Prostate cancers in men with low PSA levels--must we find them? *N Engl J Med* 2004;350:2292–4. doi:10.1056/NEJMe048003.
- [47] Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996;48:55–61.
- [48] Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542–7.
- [49] Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:5–12.
- [50] Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215–20.

- [51] Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1521–7. doi:10.1093/jnci/djj410.
- [52] Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PEC, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005;51:1342–51. doi:10.1373/clinchem.2004.046086.
- [53] Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA V, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol* 2007;177:505–9. doi:10.1016/j.juro.2006.09.039.
- [54] Loeb S, Sutherland DE, D’Amico A V, Roehl KA, Catalona WJ. PSA velocity is associated with gleason score in radical prostatectomy specimen: marker for prostate cancer aggressiveness. *Urology* 2008;72:1116–20; discussion 1120. doi:10.1016/j.urology.2008.01.082.
- [55] Isharwal S, Makarov D V, Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, et al. ProPSA and diagnostic biopsy tissue DNA content combination improves accuracy to predict need for prostate cancer treatment among men enrolled in an active surveillance program. *Urology* 2011;77:763.e1-6. doi:10.1016/j.urology.2010.07.526.
- [56] McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988;12:897–906.
- [57] Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002;60:264–9.
- [58] Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM-Klassifikation maligner Tumore. 7. Auflage, Hoboken: Wiley-Blackwell: 2009.

- [59] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125–32. doi:10.1093/jnci/djr500.
- [60] Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
- [61] Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2011;107:882–91. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.10032.x.
- [62] Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175:1605–12. doi:10.1016/S0022-5347(05)00957-2.
- [63] Lee HY, Lee HJ, Byun S-S, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol* 10:244–51. doi:10.3348/kjr.2009.10.3.244.
- [64] Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008;52:24–8. doi:10.1111/j.1440-1673.2007.01906.x.
- [65] Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125–8.
- [66] Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228–42.



- [67] Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1995;153:987–92.
- [68] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 2016;69:428–35.  
doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046.
- [69] Makarov D V, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095–101.  
doi:10.1016/j.urology.2007.03.042.
- [70] Kattan MW, Eastham J. Algorithms for prostate-specific antigen recurrence after treatment of localized prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003;1:221–6.
- [71] Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843–8.
- [72] Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:995–1000.  
doi:10.1043/0003-9985(2000)124<0995:PFIPC>2.0.CO;2.
- [73] Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996;20:286–92.
- [74] Svanholm H, Mygind H. Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1985;93:67–71.

- [75] Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, Mazzucchelli R, Montironi R. Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Arch* 2006;448:111–8. doi:10.1007/s00428-005-0102-4.
- [76] Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA V, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172:910–4. doi:10.1097/01.ju.0000134888.22332.bb.
- [77] D'Amico A V, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969–74.
- [78] Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int* 2009;103:730–3. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08205.x.
- [79] Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:287–97.
- [80] Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171:2122–7.
- [81] Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, Touijer K, Sciarra A, Bastian PJ, et al. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:801–14. doi:10.1016/j.eururo.2009.01.027.
- [82] Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Vourganti S, Turkbey B, Rastinehad AR, Stamatakis L, et al. Diagnostic value of biparametric magnetic resonance imaging (MRI) as an adjunct to prostate-specific antigen (PSA)-based detection of prostate cancer in men without prior biopsies. *BJU Int* 2015;115:381–8. doi:10.1111/bju.12639.

- [83] Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schröder FH, Parkinson R, Barentsz JO, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014;66:22–9. doi:10.1016/j.eururo.2014.03.002.
- [84] Hoeks CMA, Schouten MG, Bomers JGR, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambrock T, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62:902–9. doi:10.1016/j.eururo.2012.01.047.
- [85] Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95:751–6. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05394.x.
- [86] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932–42. doi:10.1056/NEJMoa1311593.
- [87] Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165–9. doi:10.1200/JCO.2005.03.3134.
- [88] Young HH. VIII. Conservative Perineal Prostatectomy: The Results of Two Years' Experience and Report of Seventy-Five Cases. *Ann Surg* 1905;41:549–57.
- [89] MEMMELAAR J. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949;62:340–8.
- [90] Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128:492–7.

- [91] Budäus L, Isbarn H, Schlomm T, Heinzer H, Haese A, Steuber T, et al. Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2009;56:317–24. doi:10.1016/j.eururo.2009.05.044.
- [92] Rozet F, Galiano M, Cathelineau X, Barret E, Cathala N, Vallancien G. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. *J Urol* 2005;174:908–11. doi:10.1097/01.ju.0000169260.42845.c9.
- [93] Parsons JK, Bennett JL. Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. *Urology* 2008;72:412–6. doi:10.1016/j.urology.2007.11.026.
- [94] Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauhan S, Ficarra V, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol* 2010;24:2003–15. doi:10.1089/end.2010.0295.
- [95] Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55:1037–63. doi:10.1016/j.eururo.2009.01.036.
- [96] Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98:788–93. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06318.x.
- [97] Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:451–9. doi:10.1016/S1470-2045(11)70063-8.

- [98] Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:841–50. doi:10.1016/S1470-2045(05)70348-X.
- [99] Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* (London, England) 2002;360:103–6.
- [100] Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066–73. doi:10.1016/S1470-2045(10)70223-0.
- [101] Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich M V. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23:800–7. doi:10.1200/JCO.2005.08.141.
- [102] Pilepich M V, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285–90. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.08.047.
- [103] D'Amico A V, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289–95. doi:10.1001/jama.299.3.289.

- [104] Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497–504. doi:10.1200/JCO.2007.14.9021.
- [105] Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25:5366–73. doi:10.1200/JCO.2006.10.5171.
- [106] Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:646–55. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.04.003.
- [107] Morikawa LK, Roach M. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:6–16. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.074.
- [108] Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:435–48.
- [109] Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358–67. doi:10.1093/jnci/djh259.

- [110] Goldner G, Bombosch V, Geinitz H, Becker G, Wachter S, Glocker S, et al. Moderate risk-adapted dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy of localized prostate cancer from 70 to 74 Gy. First report on 5-year morbidity and biochemical control from a prospective Austrian-German multicenter phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2009;185:94–100. doi:10.1007/s00066-009-1970-3.
- [111] Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;128:819–24.
- [112] Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88:398–406.
- [113] Ojha RP, Fischbach LA, Zhou Y, Felini MJ, Singh KP, Thertulien R. Acute myeloid leukemia incidence following radiation therapy for localized or locally advanced prostate adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol* 2010;34:274–8. doi:10.1016/j.canep.2010.04.003.
- [114] Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25–33.
- [115] Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;57:263–7.
- [116] D'amico A V, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C, et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003;62:1063–7.

- [117] Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ, et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005;4:34–44. doi:10.1016/j.brachy.2004.12.001.
- [118] Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:517–22.
- [119] Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol* 2009;327945. doi:10.1155/2009/327945.
- [120] Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, Vargas C, Bertermann H, Rodriguez R, et al. Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1322–31. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.12.053.
- [121] Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1048–55. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.08.003.
- [122] Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke KD, Wiegel T, et al. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47:441–8. doi:10.1016/j.eururo.2004.11.014.
- [123] Galalae RM, Kovács G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:81–90.



- [124] Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, Gonzalez J, et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naïve men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlenther Onkol* 2006;182:135–41. doi:10.1007/s00066-006-1448-5.
- [125] Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D, Altieri G. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1306–16. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.08.014.
- [126] Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23:1192–9. doi:10.1200/JCO.2005.06.154.
- [127] Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007;84:114–20. doi:10.1016/j.radonc.2007.04.011.
- [128] Wirth MP, Hermann T, Alken P, Kovacs G, Müller RP, Hakenberg OW, et al. [Recommendations for treatment with permanent, interstitial brachytherapy alone in locally limited prostate cancer]. *Strahlenther Onkol* 2002;178:115–9.
- [129] Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003506. doi:10.1002/14651858.CD003506.
- [130] Resnick MJ, Lacchetti C, Bergman J, Hauke RJ, Hoffman KE, Kungel TM, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2015;33:1078–85. doi:10.1200/JCO.2014.60.2557.

- [131] Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58–64.
- [132] Shikanov S, Desai V, Razmaria A, Zagaja GP, Shalhav AL. Robotic Radical Prostatectomy for Elderly Patients: Probability of Achieving Continence and Potency 1 Year After Surgery. *J Urol* 2010;183:1803–7. doi:10.1016/j.juro.2010.01.016.
- [133] Wallerstedt A, Carlsson S, Steineck G, Thorsteinsdottir T, Hugosson J, Stranne J, et al. Patient and tumour-related factors for prediction of urinary incontinence after radical prostatectomy. *Scand J Urol* 2013;47:272–81. doi:10.3109/00365599.2012.733410.
- [134] Jani AB, Johnstone PAS, Liauw SL, Master VA, Brawley OW. Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): a Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry analysis. *Am J Clin Oncol* 2008;31:375–8. doi:10.1097/COC.0b013e3181637384.
- [135] Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975–80.
- [136] Greco KA, Meeks JJ, Wu S, Nadler RB. Robot-assisted radical prostatectomy in men aged > or =70 years. *BJU Int* 2009;104:1492–5. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08718.x.
- [137] Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Lin Y, DiPaola RS, Yao S-L. Fifteen-year Outcomes Following Conservative Management Among Men Aged 65 Years or Older with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68:805–11. doi:10.1016/j.eururo.2015.03.021.
- [138] Fung C, Dale W, Mohile SG. Prostate cancer in the elderly patient. *J Clin Oncol* 2014;32:2523–30. doi:10.1200/JCO.2014.55.1531.

- [139] Scosyrev E, Messing EM, Mohile S, Golijanin D, Wu G. Prostate cancer in the elderly. *Cancer* 2012;118:3062–70. doi:10.1002/cncr.26392.
- [140] Bratt O, Folkvaljon Y, Hjälm Eriksson M, Akre O, Carlsson S, Drevin L, et al. Undertreatment of Men in Their Seventies with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68:53–8. doi:10.1016/j.eururo.2014.12.026.
- [141] Walz J, Gallina A, Saad F, Montorsi F, Perrotte P, Shariat SF, et al. A Nomogram Predicting 10-Year Life Expectancy in Candidates for Radical Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3576–81. doi:10.1200/JCO.2006.10.3820.

## **10 Danksagung**

Zuallererst möchte ich meiner Doktormutter Prof. Dr. Derya Tilki dafür danken, dass Sie mir dieses Thema für meine Promotionsarbeit überlassen und mich während der Fertigstellung der Dissertation jederzeit unterstützt hat.

Ebenso möchte ich bei Julia Siegers für die vielen Stunden, die wir zusammen an unserer Dissertation gearbeitet haben, bedanken. Sie hat durch ihre Gesellschaft und ihre Motivation ebenfalls einen großen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt schließlich meinen Eltern, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg immer unterstützt und an mich geglaubt haben. Ohne sie wären diese Arbeit und all das bisher Erreichte nicht möglich gewesen.

## **11 Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## **12 Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

.....

Janneke kleine Kamphake