

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik am UKE GmbH

Professor Markus Graefen

Die perineurale Invasion ist kein unabhängiger prognostischer Faktor beim Prostatakarzinom

Dissertation

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

vorgelegt von:

Teresa Podstatzky-Lichtenstein
aus München

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 10.05.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Hans Heinzer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Maria Tsourlakis

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Epidemiologie	5
1.2. Ätiologie/Risikofaktoren	6
1.3. Anatomie	7
1.4. Histopathologie	8
1.4.1. Präkanzerosen	8
1.4.2. Histologisches Grading	9
1.4.3. Lokale Ausbreitung und Metastasierung	10
1.5. Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms	11
1.6. Diagnostik des Prostatakarzinoms	12
1.6.1. Digital-rektale Untersuchung	12
1.6.2. Transrektale Sonographie (TRUS)	13
1.6.3. PSA	13
1.6.4. PCA3	15
1.6.5. Transrektale Stanzbiopsie	15
1.6.6. PET-CT/MRT	15
1.6.7. Staging-Untersuchungen	16
1.7. Therapie des Prostatakarzinoms	17
1.7.1. Operation	17
1.7.1.1. Die offene Prostatektomie	17
1.7.1.2. Laparoskopische Prostatektomie	18
1.7.1.3. Pelvine Lymphadenektomie	19
1.7.2. Radiatio	20
1.7.2.1. Perkutane Strahlentherapie	20
1.7.2.2. Brachytherapie	22
1.7.3. Active Surveillance	23
1.7.4. Watchful waiting	25
1.7.5. Hormon- und Chemotherapie	25
1.7.5.1. Bilaterale Orchiekтомie	26
1.7.5.2. LH-RH/GnRH-Analoga	26
1.7.5.3. LH-RH/GnRH-Antagonisten	27
1.7.5.4. Östrogene	27

1.7.5.5. Antiandrogene.....	27
1.8. Nachsorge.....	28
1.9. Arbeitshypothese und Fragestellung	28
2. Material und Methoden	29
3. Ergebnisse.....	30
4. Diskussion	36
5. Zusammenfassung	37
6. Abkürzungsverzeichnis.....	38
7. Literaturverzeichnis.....	40
8. Tabellenverzeichnis.....	52
9. Abbildungsverzeichnis.....	52
10. Danksagung	53
11. Curriculum Vitae	54
12. Eidesstattliche Erklärung	55

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom stellt das am häufigsten diagnostizierte Karzinom beim Mann in Deutschland dar. Jährlich werden ca. 57'370 (2014) Neuerkrankungen in Deutschland registriert. Das entspricht einem Anteil von 23% an allen registrierten Krebserkrankungen beim Mann in der Bundesrepublik Deutschland. (Robert-Koch-Institut 2017) Die weltweit höchste Inzidenz von 185,4 Erkrankten pro 100'000 kommt unter der afroamerikanischen, männlichen Population in den USA vor. (Haas et al. 2008)

Das Prostatakarzinom steht in Deutschland an dritter Stelle der tödlich endenden Tumorerkrankungen beim Mann nach dem Bronchial- und dem kolorektalen Karzinom und an siebter Stelle aller Todesursachen. Das mediane Erkrankungsalter lag 2014 bei 72 Jahren in Deutschland. (Robert-Koch-Institut 2017)

Vergleicht man die Zahlen des Jahres 1970 mit denen des Jahres 2014, hat sich die Zahl der Neuerkrankungen verfünfacht. Insbesondere bei den über 75-Jährigen ist seit Anfang des neuen Jahrtausends ein Rückgang zu erkennen. Nachdem die Sterblichkeit an Prostatakrebs Anfang der 1990er Jahre temporär anstieg, ist diese seitdem am Sinken. Absolut betrachtet starben fast doppelt so viele Männer an einem Prostatakarzinom wie vor 40 Jahren. Insbesondere der Anteil früherer Stadien steigt an, andererseits sinkt das Alter bei Erstdiagnose. (Robert-Koch-Institut 2016). Das relative 10-Jahres-Überleben ist mit 91,0% eine der höchsten Raten unter allen Krebsarten. (Robert-Koch-Institut, 2016)

Diese Fakten stehen in engem Zusammenhang mit der verbesserten Diagnostik und insbesondere der verstärkten Durchführung der PSA-Bestimmung in der deutschen Bevölkerung. Auch wenn ca. 40% in der westlichen Hemisphäre das Risiko tragen, einmal in ihrem Leben ein Prostatakarzinom zu entwickeln, versterben nur 3% daran. (Bott et al. 2003)

Beim Betrachten dieser Zahlen muss ein besonderes Augenmerk daraufgelegt werden, dass die Diskrepanz zwischen der Inzidenz und der Mortalität des Prostatakarzinoms groß beziehungsweise sogar zunehmend ist. Ein Großteil der an Prostatakrebs erkrankten Patienten verstirbt nicht etwa an den Folgen dieser malignen Erkrankung, sondern an zusätzlich bestehenden, insbesondere kardiovaskulären Erkrankungen. (Albertsen et al. 2005) Nicht zuletzt auch aufgrund der stetig steigenden Lebenserwartung in Deutschland werden mehr Prostatakrebskrankungen diagnostiziert, wenn auch diese nicht immer die Todesursache darstellen.

1.2. Ätiologie/Risikofaktoren

An Risikofaktoren für das Entstehen eines Prostatakarzinoms ist allen voran das Alter zu nennen. Liegt das Risiko, an diesem Tumor zu erkranken bei einem 35-Jährigen bei < 0,1 % (1/4300), steigt es bei einem Alter von 75 Jahren auf 5,4% (1/19) an, basierend auf Daten des Robert-Koch-Institutes. (Robert-Koch-Institut 2017) Des Weiteren gilt eine positive Familienanamnese als Risikofaktor, insbesondere bei im jüngeren Alter betroffenen Familienmitgliedern und näherer Verwandtschaft. (Zeegers et al. 2003, Johns und Houlston 2003, Jansson et al. 2012) Wie bereits oben erwähnt, spielt die ethnische Herkunft ebenso eine Rolle. Zudem scheinen exogene Faktoren wie Ernährung, sozioökonomische Verhältnisse, sexuelle Aktivität oder auch Alkoholkonsum Einfluss zu haben. Zogen japanische Männer aus ihrem Heimatland in die USA, stieg ihr Risiko für ein Prostatakarzinom stark an und näherte sich dem von amerikanischen Männern. (Breslow et al. 1977) Allerdings konnte eine genaue Assoziation bisher noch nicht ausreichend nachgewiesen werden.

Bezugnehmend auf die zurzeit gängige Theorie zur Entstehung des Prostatakarzinoms, scheinen auch Männer mit chronischen Infektionen der Geschlechtsteile ein erhöhtes Risiko zu haben, ein Prostatakarzinom zu entwickeln. (Leitzmann und Rohrmann 2012) Diese Theorie unterscheidet eine nicht- von einer androgensensitiven Phase. In der erstgenannten spielen lokal entzündliche Prozesse im Sinne von Geschlechtskrankheiten und der Prostatitis eine Rolle. Durch infektionsbedingte Entstehung von O₂-Radikalen sowie Karzinogenen entsteht eine proliferative entzündliche Atrophie. Durch zusätzliche epigenetische Inaktivierung von bestimmten Genen entwickelt sich eine prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN), was die androgensensitive Phase darstellt.

Bezüglich präventiver Maßnahmen sollten Männer über eine gesunde Lebensweise, im Sinne einer allgemeinen Krebsprävention, aufgeklärt werden. Empfehlungen zu Ernährungsgewohnheiten können aktuell nicht gegeben werden. Die SELECT-Studie zur Untersuchung eines positiven Effektes von Selen und Vitamin E verlief negativ. (Lippman et al. 2009) Die Einnahme von 5-alpha-Reduktase-Hemmer zur Prävention ist in Deutschland nicht zugelassen, da keine Daten zur Senkung der Mortalität bei hohem Nebenwirkungsprofil vorliegen.

Zusammenfassend sollte ein Augenmerk auf die Familienanamnese gelegt werden und gegebenenfalls über einen früheren Beginn der Vorsorgeuntersuchungen bzw. Intensivierung ebendieser nachgedacht werden. Bezüglich eines Lifestyle-Wechsels können aktuell aufgrund von fehlender Evidenz keine Empfehlungen gegeben werden. (Richman et al. 2011)

1.3. Anatomie

Die Prostata (Vorsteherdrüse) ist ein unpaares, exokrines Drüsengewebe beim Mann. Es liegt direkt am unteren Blasenpol ohne Kontakt zum Peritoneum urogenitale und liegt am Beckenboden dem Musculus levator ani auf. Die Prostata ist dorsal abgeplattet, hat eine Größe von ca. 4x3x2 cm und wiegt durchschnittlich 20g. Sie besteht aus einem lobus dexter und sinister, der ventral der Urethra durch den Isthmus prostatae und dorsal der Urethra durch einen lobus medius verbunden ist.

Dorsal grenzt die Prostata an das Rektum, nur durch die fascia rectoprostatica (Denonvillier-Faszie) getrennt, ist sie bei der digital-rektalen Untersuchung als derber Tumor gut palpabel. Nach ventral besteht eine Verankerung an der Symphyse durch das ligamentum puboprostaticum mit dem Musculus puboprostaticus. Die kräftige fibröse Kapsel, die die Prostata umgibt, enthält an der Innenseite glatte Muskulatur.

Bestehend aus ca. 50 tubuloalveolären Drüsen, produziert die Prostata ihr leicht saures (pH 6,4) Sekret und gibt dieses über 15-20 ductuli prostatici seitlich des Colliculus seminalis in die Urethra ab, deren pars prostatica durch die Prostata hindurch läuft. Ca. 30% des Ejakulats bestehen aus dem Prostatasekret und hat damit nach der Bläschendrüse den größten Volumenanteil am Ejakulat. Das Sekret enthält zahlreiche Proteasen, insbesondere die saure Phosphatase und das Spermin, das für die aktive Beweglichkeit der Spermien verantwortlich ist und das Ejakulat verflüssigt. (Schünke et al. 2015) (Welsch et al. 2010) Die übliche Gliederung in fünf histologische Zonen erfolgt nach McNeal:

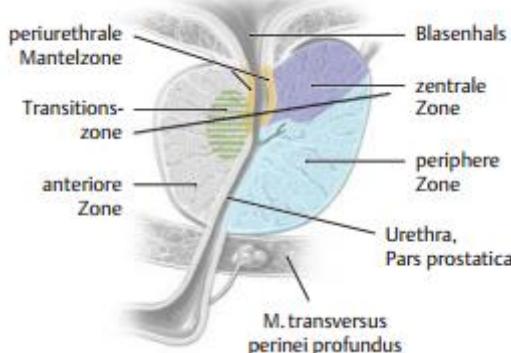


Abbildung 1: Die Anatomie der Prostata (Schünke et al. 2015)

Die zentrale Zone stellt den zweitgrößten Teil mit ca. 25% und befindet sich als Keil zwischen ductus ejaculatorii und der Urethra. In dieser Zone befindet sich der Ductus ejaculatorii des ductus deferens und der Utriculus prostaticus, der Überreste des Müller-Ganges darstellen. Die periphere Zone umgibt dorsolateral und kaudal die zentrale Zone und bildet mit ca. 70% den größten Organanteil. Die restlichen 5 % stellen die Periurethral-, Transitions- und Anteriore Zone dar. Erstere ist eine schmale Manschette um die Harnröhre herum, mit den urethraeigenen Drüsen in der

Urethrawand, die aus Urethradivertikeln entstanden sind. Die Transitionszone gliedert sich in zwei Bereiche seitlich der proximalen Urethra, zwischen Periurethral- und Peripherzone. Zuletzt gibt es noch die schmale anteriore Zone ventral der Urethra, die keine Drüsen enthält.

Die Prostata wird arteriell über eigene Äste aus der Arteria vesicalis inferior und der Arteria rectalis media versorgt, die der Arteria iliaca interna entspringen. Der venöse Abfluss erfolgt über den Plexus venosus prostaticus in die Venae vesicales, die in die Vena iliaca interna münden. Aufgrund einer Anastomose zwischen diesem Plexus und dem Plexus venosus vertebralis kann es über den hämatogenen Weg zu einer Metastasierung in die Wirbelsäule kommen. Der größte Teil der Lymphe fließt über z.T. vorgesetzte Lymphknotengruppen zu den Nodi lymphoidei iliaci interni, externi und sacrales ab. Die Prostata wird durch sympathische und parasympathische Nervenplexus versorgt. Dabei entspringt der sympathische Teil den Nervi splachnici lumbales und sacrales.

Die deutlich schwächere parasympathische Innervation kommt überwiegend aus den Nervi splachnici pelvici. Para- und sympathische Nervenfasern bilden den Plexus hypogastricus inferior, in den auch die Nervi hypogastrici, kommend aus der Aufteilung des Plexus hypogastricus superior münden. Hieraus bildet sich der Plexus prostaticus.

1.4. Histopathologie

95% der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome. Zu den seltenen Formen des Prostatakarzinoms zählen das Urothelkarzinom mit Übergangszellen aus periurethralen Drüsen, das Plattenepithelkarzinom oder das Sarkom.

1.4.1. Präkanzerosen

Die PIN (prostatische intraepitheliale Neoplasie) ist eine Präkanzerose und gilt als Vorstufe des Prostatakarzinoms. Sie entspricht einer intraduktalen Epitheldysplasie der Prostata. Je nach histopathologischen Befund wird eine *low-* von einer *high-grade* Neoplasie unterschieden. Bei nur geringer Aussagekraft bezüglich eines Vorliegens eines Prostatakarzinoms kann die *low-grade* PIN vernachlässigt werden. (Davidson et al. 1995) Die *high-grade* PIN zeigt jedoch eine hohe Koinzidenz mit dem Prostatakarzinom und gilt als Vorläuferstufe des manifesten Karzinoms. (Bostwick 1992, Bostwick und Brawer 1987) Dem bioptischen Nachweis einer *high-grade* PIN sollten engmaschige Kontrollen in Form von PSA-Bestimmung und Kontrollbiopsien folgen. Mikroskopisch imponiert eine Proliferation des sekretorischen Epithels. Definitionsgemäß finden sich zelluläre Atypien mit vergrößerten Zellkernen und prominentem Nucleolus jedoch im Gegensatz zum Prostatakarzinom unter Erhalt der Basalzellen. (Böcker et al. 2004) Das Vorfinden einer atypischen adenomatösen Hyperplasie (AAH) hat meist keine Konsequenz, da dies als verdächtiges Gewebe, jedoch nicht als Präkanzerose gilt.

1.4.2. Histologisches Grading

Das klassische azinäre Prostatakarzinom zeigt mit steigender Größe oft verschiedene histologische Muster nebeneinander (pluriformes Karzinom). Aufgrund dieser Eigenschaft gab es lange Schwierigkeiten, ein international anerkanntes Grading zu entwickeln. In der Zwischenzeit wird, empfohlen von der WHO, das Grading nach Gleason als Goldstandard angesehen. Dieses Grading basiert nicht auf zytologischen Merkmalen der Tumorzellen, sondern auf dem Drüsenmuster und somit auch die morphologische Heterogenität des Prostatakarzinoms berücksichtigt. Es gehört neben dem TNM-Stadium, dem PSA-Wert sowie der chirurgischen Beurteilung der Resektionsränder zu den wichtigsten prognostischen Faktoren und sollte bereits bei Therapieplanung einen Stellenwert einnehmen.

Tabelle 1: Gleason-Score (Helpap and Egevad 2006)

Gleason-Score	Bedeutung
1	Scharf begrenzter Knoten Drüsen gleichförmig Dicht gepackt und mittelgroß
2	Nicht ganz scharf begrenzter Knoten Drüsen lockerer und ungleichmäßiger
3	Unscharfer Knoten Drüsen klein und ungleichmäßig evtl. kleine solide Bezirke
4	Unscharfer Tumorbereich Drüsen meist ohne Innenraum verschmolzene Drüsen
5	Unscharfer Tumorbereich Aufhebung der glandulären Differenzierung Mischung aus soliden Bezirken, Strängen oder Einzelzellen

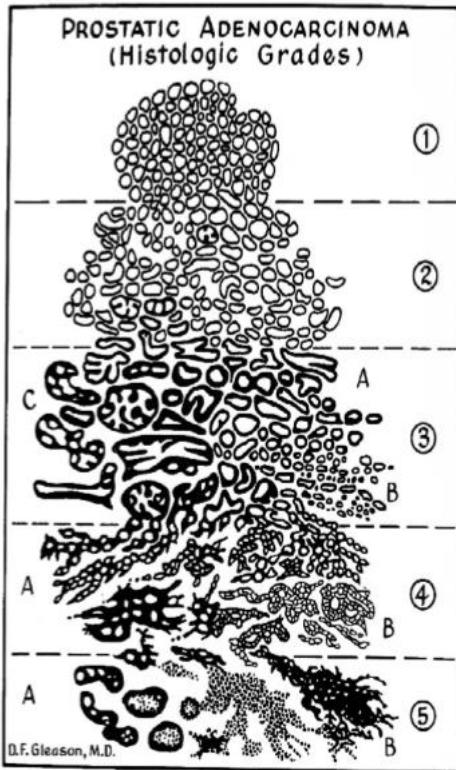


Abbildung 2: Gleason-Score (Gleason 1966)

Da bis zu 50% der Prostatakarzinome multifokal vorliegen und zudem sehr heterogene Morphologien mit verschiedenen Graden der Zellveränderungen aufweisen, werden bei Prostatektomiepräparaten die Grade der zwei häufigsten Zellbilder addiert und als kombinierter Gleason-Score angegeben. Dieser besteht aus 3 Zahlen: Zahl 1 ist das häufigste Zellbild, Zahl 2 das zweithäufigste und Zahl 3 ist die Summe der beiden Zahlen. Finden sich Areale mit schlechteren Gleasonmuster als das häufigste und zweithäufigste, wird dieses meist noch separat angegeben. Bei den Stanzbiopsien werden ebenfalls 3 Zahlen angegeben, allerdings wird hier an erster Stelle das ausgedehnteste Gleasonmuster genannt, an zweiter Stelle das schlimmste Pattern und anschließend die Summe.

1.4.3. Lokale Ausbreitung und Metastasierung

85% aller Adenokarzinome der Prostata entstehen in der peripheren Zone, die dann ins Zentrum einwachsen oder die Kapsel durchbrechen. In der Transitionszone finden sich ca. 10% aller Karzinome, in den restlichen Zonen so gut wie nie.

Durch den peripheren Wachstumsbeginn kommt es oft erst spät zur Kompression der Urethra mit damit verbundenen Symptomen. Es kann durch eine Einengung des Rektums zu schmerzhafter Defäkation führen mit verringertem Stuhlkaliber. Kommt es zu einer Invasion von Nachbarstrukturen können hierdurch ebenso rektale oder perineale Schmerzen auftreten.

Die Lymphknoten der fossa obturatoria stellen die erste Station der lymphogenen Streuung dar, anschließend die präsakralen und die inguinalen Lymphknoten. Weiter geht es über die Lymphknoten entlang der Arteria iliaca communis und die paraaortalen Lymphknoten.

Der primäre Ort der hämatogenen Streuung ist das Skelettsystem, insbesondere die Lendenwirbelsäule sowie auch das Becken, die Rippen, Humerus oder auch der Schädel.

1.5. Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

Die Klassifikation des Prostatakarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) (Sobin et al. 2010) wie folgt:

Tabelle 2: TNM-Einteilung des Prostatakarzinoms (Sobin et al. 2010)

T: Primärtumor	
Tx	Keine Aussage möglich zur Ausdehnung des Primärtumors
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder palpabel noch in bildgebenden Verfahren darstellbar
T1a	Histologischer Zufallsbefund ("Incidental carcinoma"), in ≤ 5% des resezierten Gewebes
T1b	Histologischer Zufallsbefund ("Incidental carcinoma"), in > 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor auf Prostata begrenzt
T2a	Befall von ≤ 50% eines Lappens
T2b	Befall von > 50% eines Lappens
T2c	Befall beider Lappen
T3	Durchbruch der Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
T3b	Infiltration der Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als die Samenblase(n), z.B. Blasenhals, Sphincter externus, Rektum und/oder Fixation an der Beckenwand

N: Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M: Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknotenmetastasen
M1b	Ossäre Metastasen
M1c	Nichtossäre Metastasen

Das Präfix c (cTNM) kennzeichnet das klinische Stadium, ermittelt mittels digital-rektalem Palpationsbefund, PSA-Wert und Bildgebung, und das Präfix p (pTNM) das anhand der pathohistologischen Untersuchungen des Prostatektomiepräparates festgelegte Stadium. Das klinische Stadium dient insbesondere der individuellen Therapieplanung, wohingegen das pathohistologische Stadium wichtig ist im Hinblick auf eine Prognoseabschätzung, das Rezidivrisiko und somit eine eventuell nötige adjuvante Behandlung.

1.6. Diagnostik des Prostatakarzinoms

Der diagnostische Pfad bei dem Verdacht auf eine Prostataerkrankung sollte mit einer ausführlichen Anamneseerhebung sowie einer klinischen Untersuchung beginnen. Hier können sich bereits Hinweise auf die Ursache etwaiger Beschwerden finden. Während bei der BPH meist schon frühzeitige Symptome wie Pollakisurie und abgeschwächter bzw. unterbrochener Harnstrahl durch Kompression der Urethra auftreten, tritt das Prostatakarzinom oft erst im späten Stadium durch die B-Symptomatik mit signifikantem Gewichtsverlust oder metastasenbedingte Symptome wie Rückenschmerzen in Erscheinung.

1.6.1. Digital-rektale Untersuchung

Diese sollte obligatorischer Bestandteil der klinischen Untersuchung sein. Sie stellt als Basisdiagnostik eine simple und schnell durchführbare Methode dar. Typisch für ein Malignom wäre hier ein steinharter, unregelmäßig höckeriger und meist schmerzloser Tastbefund. Die klinische Untersuchung sowie die DRU sind gemäß dem Krebsfrüherkennungsprogramm bei allen männlichen Patienten ohne familiäre Vorbelastung ab einem Lebensalter von 45 Jahren jährlich durchzuführen und die Kosten werden von der Krankenkasse übernommen. Bei Risikopatienten kann dies bereits 5 Jahre früher erfolgen. Allerdings muss betont werden, dass die alleinige DRU aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität zur sicheren Früherkennung nicht ausreicht, sondern die PSA-Bestimmung das primäre Verfahren darstellt.

Mittels der manuellen Untersuchung können insbesondere peripher-dorsal gelegene Tumore palpiert werden. Jedoch entwickeln sich in diesem Bereich nicht alle Karzinome und ein nicht unwesentlicher Teil bleibt somit unentdeckt.

Durch die digital-rektale Untersuchung können insbesondere schon weit fortgeschrittene Karzinome entdeckt werden. Durch eine Kombination aus DRU und Bestimmung des PSA-Wertes kann wiederum die Karzinom-Detektionsrate gesteigert werden (Okotie et al. 2007), zudem auch bei Prostatakarzinomen trotz unauffälligem PSA-Wert ein pathologischer Palpationsbefund vorliegen kann. (Catalona et al. 1994)

1.6.2. Transrektale Sonographie (TRUS)

Mittels einer transrektalen Sonographie kann eine korrekte Größenbestimmung der Prostatadrüse erfolgen und bei der DRU verdächtigte Areale kontrolliert werden. Jedoch wird ein großer Teil der Tumore in dieser Untersuchung übersehen, weshalb auch bei auffälligem Tastbefund und unauffälligem Ultraschall eine Biopsie erfolgen sollte. Hierbei kann die Sonographie unterstützend mitverwendet werden.

1.6.3. PSA

Das PSA ist ein Glykoprotein von ca. 30 kDa, das primär in den Prostataepithelzellen produziert wird. Es stellt eine Serinprotease dar, die das Protein Semenogelin-1 spaltet und zur Verflüssigung des Ejakulats beiträgt. Es ist ein weitgehend organspezifischer Marker. Jedoch kann es sowohl bei benignen als auch malignen Erkrankungen zu einer Erhöhung des PSA-Wertes kommen, womit es nicht tumorspezifisch ist. Die Wahrscheinlichkeit, einen Tumor in der anschließenden Biopsie histologisch zu sichern, erhöht sich mit steigendem PSA-Wert.

Durch die Bestimmung des PSA-Wertes ist ein frühzeitiges Erkennen der Krebserkrankung bei asymptomatischen Patienten möglich. (Cooperberg et al. 2005a, Miller et al. 2003)

Nichtsdestotrotz sind Screeningmethoden für das Prostatakarzinom und insbesondere die Bedeutung des PSA-Wertes weiterhin ein stark diskutiertes Thema. In den Screeninggruppen konnte ein signifikant höherer Anteil an Prostatakarzinomen nachgewiesen werden als in der Vergleichsgruppe, jedoch auch viele, die keiner Therapie bedurften. Ein positiver Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit konnte nicht gezeigt werden. (Ilic et al. 2013, Schröder et al., 2012)

In der PIVOT-Studie konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität bei Patienten gezeigt werden, die sich ein durch PSA diagnostiziertes Prostatakarzinom operativ entfernen ließen im Vergleich zur Beobachtungsgruppe mit einem Follow-up von bis zu 12 Jahren. (Wilt et al. 2012) Unter Berücksichtigung der Schwächen der Studie (Selektionsbias, Intention-to-treat Analyse) unterstreicht auch diese Studie die Komplexität der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms.

Ab welchem PSA-Wert unbedingt eine Stanzbiopsie erfolgen sollte, ist aufgrund der niedrigen Karzinomentdeckungsrate, insbesondere im PSA-Wertbereich von 4-10 ng/ml umstritten. Nichtsdestotrotz sollte bei einer signifikanten Erhöhung des PSA-Wertes eine weiterführende Ursachenabklärung erfolgen.

Die Bestimmung des PSA-Wertes (Prostata-spezifisches Antigen) ist nicht Teil der routinemäßigen Vorsorgeuntersuchung und die Kosten werden nicht von der Krankenkasse übernommen. Genaue Vorgaben, wann diese als reine Präventionsmaßnahme stattfinden sollte, gibt es aktuell in Deutschland nicht. Die Empfehlungen zur Bestimmung basieren zum großen Teil auf Expertenmeinung.

In Amerika wird laut der American Urological Association die Bestimmung bei Nichtrisiko-Patienten unter 55 Jahren sowie über 70 Jahren nicht empfohlen. Bei Männern im Alter von 55 bis 69 Jahren sollte diese unter Berücksichtigung des Patientenwunsches und somit auch nicht routinemäßig durchgeführt werden.

In Deutschland sollte laut Expertenkonsens in der Hausarztpraxis nicht aktiv nach einer gewünschten PSA-Bestimmung gefragt werden. Allerdings sollte Männer über 45 Jahren und mit einer geschätzten Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren über Früherkennungsmöglichkeiten informiert werden. Bei vorhandenem Wunsch des Patienten eine PSA-Bestimmung durchführen zu lassen, ist eine objektive Darstellung der Vor- und Nachteile nötig, insbesondere die der Überdiagnose und -therapie und die mit einem pathologischen Ergebnis verbundenen nachfolgenden Untersuchungen. Wünscht ein Patient nun eine Früherkennungsuntersuchung, sollte neben der PSA-Bestimmung auch immer eine DRU erfolgen, da hierdurch die Spezifität der Prostatakarzinomerkennung erhöht wird. (Harris und Lohr 2002, Mistry und Cable 2003)

Wichtig ist zudem nicht nur ein einzelner PSA-Wert, sondern die Dynamik des PSA-Wertes. Hier können die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity), der PSA-Prostatavolumenquotient (PSA-Density) und als zusätzlicher Wert das freie PSA betrachtet werden.

Somit sollte, auch aufgrund der vielfältigen Einflussfaktoren, ein einmalig erhöhter PSA-Wert kontrolliert werden. Das Zeitintervall bis zur nächsten Kontrolle orientiert sich am Ausgangswert. Basierend auf einem im Jahre 2011 veröffentlichten Paper wurden in den Leitlinien Richtwerte zu den zeitlichen Intervallen der Nachbestimmung des PSA-Wertes bei erhöhtem Erstwert veröffentlicht. (Lilja et al. 2011)

Tabelle 3: Richtwerte des PSA (Wirth et al. 2009)

Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung > 10 Jahre	
PSA < 1 ng/ml	Intervall alle 4 Jahre
PSA 1-2 ng/ml	Intervall alle 2 Jahre
PSA > 2 ng/ml	Intervall jedes Jahr

Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert < 1ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen. Nichtsdestotrotz sollten sich die Kontrollintervalle individuell am Patienten orientieren um einer Überdiagnostik und -therapie entgegenzuwirken.

Eine Erhöhung dieses Wertes kann vielfältige Ursachen haben. Somit kann eine BPH, Prostatitis, vorangehende DRU oder ein Harnverhalt zu einem signifikanten Anstieg führen. Ob intensiver Rad-/Reitsport ebenfalls den PSA-Wert beeinflusst, wird widersprüchlich diskutiert. Da es zudem beim Prostatakarzinom nicht obligat zu einer Erhöhung des PSA-Wertes kommt, ist auch der negative prädiktive Wert dieses

Faktors nur eingeschränkt. Bei ca. 20% der Patienten mit einem bioptisch gesichertem Prostatakarzinom war der PSA-Wert bei < 4 ng/ml. (Brawer et al. 1992)

Ebenfalls sollte auf die Angabe des verwendeten Messverfahrens bzw. des geltenden Referenzbereiches geachtet werden, da diese zum Teil sehr unterschiedlich sind.

1.6.4. PCA3

PCA3 ist ein prostataspezifischer, mRNA Biomarker. Dieser Marker kommt in den malignen Zellen des Prostatakarzinoms in einer sehr hohen Konzentration vor. Er kann in einer Urinprobe nach mehrmaliger digitaler Massage der Prostata nachgewiesen werden. Ein erhöhter Wert kann somit auf ein malignes Geschehen hindeuten. Nichtsdestotrotz bleibt die Biopsie die einzige Methode zur Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms. Bei noch unklarer Datenlage, sollte das PCA3 nicht als diagnostisches Mittel oder zum Monitoring bei der active surveillance benutzt werden. (Auprich et al. 2011)

1.6.5. Transrektale Stanzbiopsie

Die transrektale Stanzbiopsie gilt als Goldstandard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Die Indikation hierzu wird basierend auf den PSA-Werten sowie einer auffälligen DRU unter Berücksichtigung des Patientenalters und Komorbiditäten gestellt. Ein einmalig erhöhter PSA-Wert sollte nicht sofort zu einer Stanzbiopsie führen, sondern unter gleichen Konditionen mit gleichem Testverfahren nachkontrolliert werden. Bei einem im Verlauf verdächtigen Anstieg des Messwertes, dem Nachweis von ausgedehnten *high-grade* Dysplasien (in der Regel in mindestens 4 Arealen) oder einer Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP) wird eine erneute Biopsie in den nächsten Wochen empfohlen. (Harris und Lohr 2002, Epstein und Herawi 2006, Merrimen et al. 2009)

Sollte nun eine Stanzbiopsie erfolgen, gilt, diese auch unter standardisierter Form durchzuführen. Eine transrektale sonographische Kontrolle ist empfohlen, eine rein palpatorisch gesteuerte Biopsie sollte vermieden werden. Um ausreichend Material zu gewinnen und um aus möglichst allen Bereichen eine Probe zu bekommen, sollten mindestens 10-12 Stanzbiopsien genommen werden. Hierdurch wird die Wahrscheinlichkeit, ein Karzinom zu entdecken, signifikant erhöht, ohne dass das Risiko für etwaige Komplikationen ansteigt. (Schostak et al. 2005) Aufgrund der Invasivität ist die Biopsieentnahme unter antibiotischer Abschirmung durchzuführen. Zu berücksichtigen ist die Möglichkeit der Überdiagnostik durch das Entdecken von für den Patienten nicht relevanten Mikrokarzinomen. Auf der anderen Seite besteht auch beim Nehmen von 12 Biopsien das Risiko, Tumorgewebe nicht zu erfassen.

1.6.6. PET-CT/MRT

Weder die diffusionsgewichtete noch die dynamische, kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchung sollten zur Primärdiagnostik eingesetzt. Auch die PET-CT eignet sich nicht dazu.

1.6.7. Staging-Untersuchungen

Zur Stadieneinteilung dient die aktuelle UICC-Klassifikation.

Tabelle 4: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms (Sobin et al. 2010)

Stadium I	T1-2a N0 M0
Stadium II	T2b-c N0 M0
Stadium III	T3 N0 M0
Stadium IV	N0 M0 oder T1-4 N1 M0 oder T1-4 N0-1 M1

Praktischer ist die Einteilung in ein lokal begrenztes (T1-2 N0 M0), lokal fortgeschrittenes (T3-4 N0 M0) und fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom (T1-4, N1 und/oder M1), insbesondere im Hinblick auf die Prognose und Rezidivrisiko.

Dabei ist zu beachten, dass das T-Stadium durch den digital-rektalen Palpationsbefund bestimmt wird, der oft eine nur geringe Übereinstimmung mit dem histopathologisch ermitteltem Stadium hat. (Obek et al. 1999)

Mittels der Stratifizierung nach D'Amico können Patienten in Gruppen mit ähnlichem Risiko für ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie eingeteilt werden.

Tabelle 5: Risikoklassifikation nach D'Amico (Cooperberg et al. 2005b)

	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
Definition	PSA < 10 ng / mL and GS < 7 and cT1-2a	PSA 10-20 ng /mL or GS 7 or cT2b	PSA > 20 ng / mL or GS > 7 or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cN+
Localised		Locally advanced		

Mittels diesem Risikoscores können nun auch die zum Staging noch nötigen Untersuchungen bzw. Bildgebungen bestimmt werden bei einem anhand der Biopsien und des Tastbefundes als lokal begrenzt beschriebenen Karzinom:

Bei Patienten mit Tumorkategorie cT1 und einem niedrigen Risikoprofil kann auf eine weitere Bildgebung in Form von Sonographie, MRT oder PET-CT verzichtet werden. Bei einem Gleason-Score ≥ 8 oder cT3/4, was einem hohen Risiko entspricht, ist zur Planung der Therapie eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane vorab indiziert. Bei der intermediären Risikogruppe gibt es aktuell keine klaren Empfehlungen bezüglich einer weiterführenden Bildgebung.

Eine Knochenszintigraphie sollte bei stanzbiotisch gesichertem Prostatakarzinom im Tumorstadium T3/4, einem PSA-Wert über 10 ng/ml oder einem Gleason-Score ≥ 8 oder Knochenschmerzen durchgeführt werden. (Abuzalouf et al. 2004, Ayyathurai et al. 2006)

1.7. Therapie des Prostatakarzinoms

Die Therapieplanung beim Prostatakarzinoms muss immer unter Berücksichtigung des Patientenalters, des Operationsrisikos, der Tumoreigenschaften (Wachstumsgeschwindigkeit und Ausbreitung), der Komorbiditäten und zuletzt auch des Patientenwunsches erfolgen, da nicht alle Männer mit diagnostiziertem Prostatakarzinom von einer definitiven Behandlung profitieren. (Hayes et al. 2013)

Im Folgenden werden die einzelnen Therapieoptionen vorgestellt sowie deren Indikation.

1.7.1. Operation

Bei der radikalen Prostatektomie werden die Prostatadrüse, die -kapsel, die Samenblasen und der prostatanahe Anteil beider Samenleiter entfernt. Dies steht im Gegensatz zur Prostatektomie im Falle einer benignen Prostatahyperplasie, bei der nur das prostatiche Drüsengewebe entfernt wird. Das Ziel der radikalen Prostatektomie sollte die Entfernung im Gesunden sein unter Erhalt der Kontinenz und möglichst auch der Potenz. Das Patientenalter allein sollte kein Grund sein, die Operation nicht durchzuführen. Allerdings sollte die geschätzte Lebenserwartung des Patienten bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden. In einer prospektiven, randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass die radikale Prostatektomie bei Männern mit einem lokal begrenzten Tumor mit intermediärem Risiko, einem PSA-Wert < 50 ng/ml und einer Lebenserwartung ≥ 10 Jahren signifikant eine Krankheitsprogression, das Risiko für Fernmetastasen sowie auch die prostatakarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität im Vergleich zur Strategie des „Watchful Waiting“ senkt. (Bill-Axelson et al. 2011) In der PIVOT-Studie konnte eine Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität nicht, die der Gesamtmortalität jedoch auch für dieses Patientenkollektiv nachgewiesen werden. (Wilt et al. 2012) Für die low-risk Gruppe existieren widersprüchliche Ergebnisse aus beiden Studien, so dass hier keine klare Indikation zur Operation besteht. Ebenso sollte ein operatives Vorgehen beim high-risk Prostatakarzinom interdisziplinär besprochen werden.

1.7.1.1. Die offene Prostatektomie

Bei der offenen Prostatektomie können zwei verschiedene Zugangswege unterschieden werden: Zum einen über eine Unterbauchlaparotomie (retropubische radikale Prostatektomie RRP) und zum anderen über einen perinealen Zugang (perineale radikale Prostatektomie PRP). Die retropubische radikale Prostatektomie gilt aktuell als Goldstandard unter den operativen Verfahren. Bei einem lokal begrenzten Tumor ist die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion, also einer kurativen Operation, am höchsten. Hier werden für das Prostatakarzinomfreie Überleben nach 10 Jahren 94 - 98 % in der Literatur angegeben. (Ilsbarn et al. 2010, Hull et al. 2002)

Vorteil dieses Zugangsweges ist die Möglichkeit der gleichzeitigen pelvinen Lymphadenektomie.

Zu den intraoperativen Komplikationen gehören Blutungen, Verletzungen des Rektums und der Ureteren, wobei diese stark abhängig von der Erfahrung des Operateurs sind. Die häufigsten postoperativen Komplikationen sind Inkontinenz sowie Potenzstörungen. Zudem können Probleme aufgrund von Anastomosenstrikturen auftreten. In der Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS), zeigte sich eine Inkontinenzrate von 8.7% und eine Rate an erektiler Dysfunktion von 41.9% 2 Jahre nach radikaler Prostatektomie. (Potosky et al. 2000)

Die Operationstechnik ist entscheidend für eine postoperative erektiler Dysfunktion. Das heißt, ob eine nervenerhaltende ("nerve-sparing") Technik angewendet werden kann oder nicht, wobei dies bei lokalisierten Prostatakarzinomen in den meisten Fällen gut möglich ist. (Gontero und Kirby 2005)

Dies sollte nur erfolgen, wenn dadurch das Risiko für eine R1-Resektion nicht erhöht wird. Gemäß den EAU-Guidelines sollte keine nervenerhaltende Operation erfolgen, wenn ein hohes Risiko für eine extrakapsuläre Ausbreitung vorliegt, d.h. ab einem Stadium cT2c, einen Gleason-Score > 7 oder mehr als eine positive Biopsie mit Gleason-Score ≥ 7 auf der ipsilateralen Seite. (Heidenreich et al. 2011) Auch scheint die präoperative Sexualfunktion sowie das Patientenalter einen wichtigen Stellenwert einzunehmen.

Der perineale Zugangsweg ist weniger invasiv und somit mit einem geringeren Blutverlust verbunden. Nachteil des perinealen Zugangsweges ist, dass keine perioperative pelvine Lymphadenektomie möglich ist. Somit ist dieses Verfahren für Patienten mit einem lokal begrenzten Karzinom mit low-risk geeignet, da bei diesem Patientenkollektiv das Risiko für eine extraprostatische Ausbreitung gering ist. (Partin et al. 1993, Partin et al. 1997) Bei höherem Risiko kann eine präoperative pelvine Lymphadenektomie diskutiert werden, das den Nachteil eines Zweiteingriffs mit damit verbundenen Risiken mit sich bringt. Auch können größere Prostatavolumina Probleme bereiten, die den Operateur zu einer intraoperativen Teilung der Prostata zwingen, um diese entfernen zu können. Für den perinealen Zugangsweg werden höhere Raten an Wundheilungsstörungen, Schmerzen und insbesondere Störungen der Stuhlkontinenz beschrieben. (Bishoff et al. 1998)

1.7.1.2. Laparoskopische Prostatektomie

Bei der laparoskopischen Prostatektomie können auch zwei verschiedene Verfahren unterschieden werden, die endoskopisch extraperitoneale radikale Prostatektomie und die roboterassistierte, laparoskopische Prostatektomie („Da-Vinci“). Letztere Methode hat in den letzten Jahren an immer mehr Bedeutung gewonnen.

Der laparoskopische Zugangsweg bietet potenziell folgende Vorteile eines endoskopischen Eingriffes: Geringerer Blutverlust, geringerer Schmerzmittelverbrauch, kürzere Hospitalisationsdauer und geringere Infektionsraten

aufgrund von kürzerer Katheterverweildauer. Bei den Nachteilen sind längere Operationsdauern sowie die längere Lernkurve des Operateurs zu erwähnen. Als weiter spezialisierte Form der laparoskopischen Operationstechnik ist die Roboter-assistierte Prostatektomie ("Da-Vinci") anzusehen. Hierbei wird die Operation von extern über eine Computerkonsole mit robotergeführten intrakorporalen Instrumenten durchgeführt. Vorteil hiervon ist die Verwendung von weitaus feineren Führung der Instrumente und beweglicheren Instrumenten im Vergleich zur konventionellen Laparoskopie. Hiermit verbunden sind bessere Sichtverhältnisse und ein optimierter Arbeitsplatz für den Operateur. Hierdurch kommt es jedoch zu einem erheblichen Anstieg der Kosten und diese Technik erfordert ebenso ein hohes Können des Chirurgen. Verglichen mit der laparoskopischen zeigte sich in einem systemischen Review bei der Roboter-assistierten Prostatektomie eine niedrigere perioperative Morbidität und ein geringeres Risiko für positive Resektionsränder. (Ramsay et al. 2012) Eine 2011 veröffentlichte, randomisierte Studie ergab bessere Kontinenz- und Potenzraten nach Roboter-assistierter gegenüber konventioneller laparoskopischer radikaler Prostatektomie. (Asimakopoulos et al. 2011). Verglichen mit der offenen Operation zeigten sich bezüglich der Rate an positiven chirurgischen Resektionsrändern studienabhängig keine Unterschiede. (Nuttall et al. 2004, Tooher et al. 2006)

Zusammenfassend liegen nur begrenzte evidence-based Daten zum direkten Vergleich der Operationsarten und postoperativen Komplikationen vor. Die Komplikationsrate hängt insbesondere von den Erfahrungen des Operateurs ab, unabhängig von der gewählten Operationsart. Somit wird auch in den aktuellen S3-Leitlinien keine klare Empfehlung zugunsten einer Operationsart gegeben. (Wirth et al. 2009)

1.7.1.3. Pelvine Lymphadenektomie

Der Nachweis von positivem Lymphknotenbefall kann entweder durch einen intraoperativen Schnellschnitt oder eine präoperative diagnostische Lymphadenektomie erfolgen.

Durch eine pelvine Lymphadenektomie kann der Befall der pelvinen Lymphknoten nachgewiesen werden, was aktuell durch keine andere Prozedur möglich ist. Liegt ein lokal begrenztes Prostatakarzinom vor und eine kurative Therapie in Form einer radikalen Prostatektomie ist geplant, muss man die Indikation zur Lymphadenektomie und das Ausmaß ebendieser überprüfen. Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher und der Patient sollte eine zusätzliche hormonablativen Therapie erhalten. Auf der anderen Seite bringt dieser Eingriff mögliche Komplikationen mit sich, wovon die Lymphozele die häufigste darstellt. In einer Studie von Briganti aus dem Jahr 2006 werden Raten von Lymphozelen von bis zu 10,3% nach erweiterter Lymphadenektomie angegeben. (Briganti et al. 2006a) Bei der erweiterten Lymphadenektomie werden die Lymphknoten entlang der Arteriae iliaceae externae,

der Arteriae iliaca internae sowie die in der fossa obturatoria lokalisierten Lymphknoten entfernt.

Bei Patienten mit einem low-risk Prostatakarzinom kann bei nur sehr niedriger Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall auf eine pelvine Lymphadenektomie verzichtet werden. Gemäß den EAU Guidelines sollte eine erweiterte Lymphadenektomie beim high-risk Prostatakarzinom sowie beim intermediate-risk Prostatakarzinom bei hohem Risiko (>5%) für einen Lymphknotenbefall erfolgen, um das tumorfreie Überleben zu verlängern. (Joslyn und Konety 2006, Abdollah et al. 2015) In den S3-Leitlinien wiederum wird aufgrund der nicht eindeutigen Datenlage in Bezug auf eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in dieser Risikogruppe keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen. Da die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen mit der Ausdehnung der Lymphadenektomie steigt, sollten im Falle einer Lymphadenektomie mindestens 10 Lymphknoten entnommen werden. (Joslyn und Konety 2006) Diese Anzahl berücksichtigt das Risiko-Nutzen-Verhältnis dieses Eingriffes.

1.7.2. Radiatio

In kurativer Absicht stellt dies eine gleichwertige Alternative zur radikalen Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom dar. (Kupelian et al. 2004) Man kann hier die Bestrahlung von außen (perkutane Bestrahlung) von der Bestrahlung von innen (Brachytherapie) unterscheiden.

Vorab wird aus den bildmorphologischen (Sonographie, CT, MRT) Befunden das Zielvolumen als dreidimensionales Computermodell erstellt. Somit kann die Planung der Strahlenverteilung unter größtmöglicher Schonung des gesunden Gewebes und des strahlensensiblen Gewebes, insbesondere Blase und Darm, erfolgen.

1.7.2.1. Perkutane Strahlentherapie

Die dreidimensionale konformale CRT (3D-CRT) und die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) stellen den Goldstandard dar. Diese werden in der Regel in einem ambulanten Setting ohne Narkose durchgeführt. Über 4-7 Felder wird die Prostata aus verschiedenen Richtungen bestrahlt unter Ausblendung der zu schonenden Organe. Es erfolgt eine ständige Messung und Anpassung der Dosis der Bestrahlung. Um die schädigende Wirkung zu erhöhen und um auf der anderen Seite das restliche Gewebe zu schonen, wird die Gesamtdosis fraktioniert, d.h. auf mehrere Sitzungen aufgeteilt, zumeist auf 7-8 Wochen verteilt an 5 Tagen pro Woche um eine Gesamtstrahlung von mindestens 74 Gy bis max. 78 Gy zu erhalten.

Eine Doseskalation sollte unter Berücksichtigung des Tumorstadiums sowie des Patientenalters und -wunsches erfolgen. Wird hierdurch die tumorschädigende Wirkung erhöht, steigt gleichzeitig die toxische Potenz und somit die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen. Gastrointestinale und eventuell auch urogenitale Spätfolgen treten in der Regel früher auf als die tumorkontrollierende Wirkung, so

dass insbesondere bei älteren Patienten dies gut überlegt werden sollte. (Dearnaley et al. 2007, Kuban et al. 2008, Zietman et al. 2010, Lawton et al. 2005)

Beim lokal begrenzten low-risk Prostatakarzinom kann die perkutane Strahlentherapie als alleinige Therapie durchgeführt werden. Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit höherem Risikoprofil wiederum sollte eine Kombination mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Hormontherapie diskutiert werden, da hierdurch ein verbessertes Überleben für Männer dieser Risikogruppe gezeigt werden konnte. (Denham et al. 2011, Bolla et al. 2002) Bezuglich der Dauer der hormonablativen Therapie sollte jedoch auch hier die Komorbiditäten und das Patientenalter im Hinblick auf Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

Eine zusätzliche Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege ist bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils nicht nötig, bei höherem Risikoprofil bleibt der Nutzen unklar und es gibt in den deutschen Leitlinien aktuell keine klaren Empfehlungen. (Pommier et al. 2007, Lawton et al. 2007)

Eine Radiatio kann ebenfalls adjuvant nach radikaler Prostatektomie durchgeführt werden. Der größte Nutzen in Bezug auf das rezidivfreie Überleben konnte bei pT3N0 Tumoren mit positivem Schnitträndern nachgewiesen werden. (Thompson et al. 2006, Thompson et al. 2009, Bolla et al. 2005)

Bei pT3 Tumoren und negativem Schnitträndern, jedoch anderen Risikofaktoren wie z.B. Samenblaseninfiltration sollte sie bei jedoch geringerem Effekt auch angeboten werden.

Bei lokalem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie kann eine perkutane Salvagestrahlentherapie mit mindestens 66 Gy als Option angeboten werden. Lag initial ein pN0 vor, muss keine Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgen. Eine biotische Sicherung des Rezidivs ist in diesem Fall nicht nötig. (Freedland et al. 2005, Jereczek-Fossa und Orecchia 2007, Belka und Ganswindt 2006)

Auch wenn der Nutzen noch nicht endgültig geklärt ist, stellt dies die einzige kurativ intendierte Therapie bei einem biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie dar. Abhängig vom Patientenwunsch, -alter und dem Rezidivrisiko kann auch eine abwartende Haltung gewählt werden. (C. R. Pound et al. 1999) Für einen günstigen Verlauf im Sinne von weniger Fernmetastasen sprachen in der Serie von Pound folgende Faktoren: eine PSA-Verdopplungszeit nach RPE > 10 Monate, Auftreten des Rezidivs mehr als 2 Jahre nach RPE, ein primärer Gleason < 8, pN0 und keine Samenblaseninfiltration. (Pound et al. 1999)

Zuletzt kann eine Bestrahlung auch in palliativen Situationen zur Symptomlinderung angewendet werden, insbesondere bei ossären Metastasen. (Falkmer et al. 2003) Darüber hinaus kann eine Radionuklidtherapie mit Radium-223, eine Bisphosphonat- oder Denosumabtherapie erfolgen.

Zu den Nebenwirkungen der perkutanen Strahlentherapie zählen Hautirritationen, gastrointestinale Beschwerden sowie Inkontinenz und Impotenz. In der Studie von Potosky zeigten sich sehr viel höhere Raten an Harninkontinenz und Impotenz nach RP als nach externer Bestrahlung. Jedoch traten gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe oder schmerzhafte Defäkation bis hin zur Darminkontinenz häufiger nach Radiatio auf. (Potosky et al. 2000)

1.7.2.2. Brachytherapie

Es existieren zwei Formen der Brachytherapie, zum einen die HDR (High-Dose-Rate) - Brachytherapie und zum anderen die LDR (Low-Dose-Rate) - Brachytherapie in Form der Seedimplantation.

Das Prinzip beider Verfahren ist die Implantation von der Strahlungsquelle, eines Radionuklids, um somit eine Bestrahlung auf kurze ("brachy") Distanz durchzuführen. Dies erfolgt unter Narkose über spezielle Hohlnadeln.

Bei der HDR-Brachytherapie wird als Strahlungsquelle das intensiv strahlende Iridium-192 verwendet. Dieses wird in mehreren Sitzungen TRUS-gesteuert über transperineal eingeführte Hohlnadeln in die Prostata als lokale Strahlenträger positioniert und nach einer gewissen Zeit wieder entfernt. Anschließend erfolgt im Sinne einer Afterloadingtechnik die perkutane Strahlentherapie, um eine Dosiserhöhung zu erreichen.

Diese Form der Brachytherapie in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung gilt beim lokal begrenzten Prostatakarzinom des mittleren oder hohen Risikoprofils als primäre Therapieoption. Die Wertigkeit einer zusätzlichen Hormontherapie bleibt unklar. (Martinez et al. 2005, Galalae et al. 2004)

Bei der LDR-Therapie werden die Strahlenquellen in Form von sogenannten Seeds, auf dauerhafte Weise transperineal in die Prostata eingepflanzt. Hierdurch wird eine gleichmäßige Abgabe von Strahlung in das umliegende Gewebe erreicht. Es erfolgt keine Entfernung der Seeds. Diese geben ihre Strahlung über einen längeren Zeitraum ab. Als Strahlenquelle können sie Jod-125 (Verschreibungsdoxis 145 Gy) oder Palladium-103 (Verschreibungsdoxis 125Gy) enthalten. Zusätzlich kann eine perkutane Bestrahlung erfolgen. Im Laufe der Zeit kommt es zu einem Abklingen der Strahlenwirkung, die Seeds werden nicht entfernt.

Nach TRUS-gesteuerter Implantation, erfolgt die Dosisplanung computergestützt intraoperativ, was eine Positionierungskorrektur der Seeds ermöglicht zur Optimierung der Dosisverteilung, eine sogenannte dynamische Planung. Die Seeds können in Ketten oder einzeln implantiert werden. 4-6 Wochen nach Implantation erfolgt die Qualitätskontrolle mittels Computertomographie: Werden mindestens 90% des Prostatavolumens von 100% der Verschreibungsdoxis erreicht, gilt dies als optimales Ergebnis. (D'Souza et al. 2004)

Die Seedimplantation ist beim lokal begrenzten low-risk-Prostatakarzinom eine Therapieoption. Eine alleinige LDR-Brachytherapie sollte nicht bei einem Tumor mit höherem Risikoscore erfolgen. (Kupelian et al. 2004, D'Amico et al. 2003) Vorteile gegenüber der radikalen Prostatektomie zeigen sich hinsichtlich erektiler Dysfunktion und der Inkontinenzrate. Im Vergleich mit der perkutanen Strahlentherapie im Hinblick auf rektale Inkontinenzstörungen liegen sowohl niedrigere als auch höhere Zahlen vor. (Thompson et al. 2007),(I Thompson et al., 2007)(I Thompson et al., 2007) Eade et al. 2008 Ein hoher IPSS-Score und vorhandener Restharn erhöhen das Risiko für urogenitale Nebenwirkungen. (Lee et al. 2010) Die Seedimplantation gestaltet sich zudem erschwert bei Patienten die kürzlich eine transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) erhalten haben, außerdem ist das Inkontinenzrisiko nach diesem Eingriff ebenso erhöht. (Roeloffzen et al. 2011)

1.7.3. Active Surveillance

Eine Therapieoption stellt die "aktive Überwachung" dar, ein konservativer Behandlungsansatz mit engmaschiger Überwachung der malignen Erkrankung. Nach Diagnosestellung erfolgt vorerst keine Intervention. Es erfolgen regelmäßige Kontrollen, also ein Re-Staging mittels Bestimmung des PSA-Wertes, digital-rektale Untersuchungen, aber auch Kontrollbiopsien, um ein eventuelles Fortschreiten des Tumors zu erkennen. Dabei kann sich der Patient während des ganzen Prozesses, sei es beim Erkennen einer Progression oder nicht, für einen Strategiewechsel, also einen operativen Eingriff oder Bestrahlung mit kurativem Ansatz entscheiden. Gemäß den Empfehlungen der DGU und EAU sollte diese Therapiestrategie basierend auf den Arbeiten von Klotz und Bastian, bei einem lokal begrenzten Karzinom und folgenden Eigenschaften gewählt werden: (Klotz 2005, Bastian et al. 2009) (Klotz et al., 2010)

Tabelle 6: Favorable Eigenschaften für active surveillance (Klotz 2005, Bastian et al. 2009)

PSA-Wert \leq 10 ng/ml
Gleason-Score \leq 6
Tumor in \leq 2 Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen
\leq 50 % Tumor pro Stanze

Die AUA sieht die active surveillance als angemessene Option für Männer mit low- und intermediate risk Tumore bei Patienten jeglichen Alters an. (Thompson et al. 2007)

In den ersten 2 Jahren sollten im Abstand von 3 Monaten PSA-Bestimmungen und eine DRU erfolgen. Bei stabilem PSA Wert kann der Kontrollabstand auf 6 Monate erweitert werden inklusive einer Re-Biopsie nach 6 Monaten. In den anschließenden 3 Jahren sollte eine Biopsie alle 12-18 Monate durchgeführt werden und später bei stabilem Verlauf alle 3 Jahre.

Sollte im Verlauf ein Einschlusskriterium nicht mehr erfüllt werden oder es sollte sich eine Verkürzung der PSA-Verdoppelungszeit auf weniger als drei Jahren zeigten, sollte über einen Therapiewechsel nachgedacht werden.

Das Ziel dieses Therapieansatzes ist eine Überdiagnose und vor allem -therapie zu vermeiden, d.h. eine Behandlung des Prostatakarzinoms, das keinen negativen Einfluss auf die Lebenserwartung des Patienten hat. Ein Großteil der Patienten mit Prostatakarzinom, insbesondere höheren Alters, wird während ihres Lebens nicht unter Symptomen ihres Prostatakarzinoms leiden und verstirbt nicht an den Folgen des Prostatakarzinoms. (Stephenson et al. 2009) In Autopsiestudien betrug die Zahl der Personen mit okkultem Prostatakarzinom ein Vielfaches der Zahl an Männern, die klinische Symptome zeigten oder an dem Prostatakarzinom verstarben. (Sakr et al. 1993) Sowohl die radikale Prostatektomie als auch eine Strahlentherapie bringen Risiken mit sich, insbesondere das der Inkontinenz und Impotenz. Mit dem Lebensalter steigen in der Regel zudem auch die Komorbiditäten, die eine Operation risikoreicher machen und die Rekonvaleszenzzeit nach der Operation verlängern. Somit erscheint dieser Therapieansatz insbesondere für Männer mit einer Lebenserwartung < 10 Jahre geeignet.

In der PIVOT-Studie wurden Patienten mit einem mittels PSA-Früherkennung diagnostiziertem Prostatakarzinoms untersucht. Sowohl die prostatkarzinomspezifische Mortalität als das Gesamtüberleben wurden bei mit radikaler Prostatektomie behandelten Patienten und Patienten unter Beobachtung untersucht. Nach 10 Jahren konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der prostatkarzinomspezifischen Mortalität nach 10 Jahren gefunden werden (31 versus 21 Fälle). In Bezug auf das Gesamtüberleben fand sich in der Subgruppe Patienten mit einem PSA-Wert < 10 ng/ml keiner, (median 6; HR 1,03; 95 % KI: 0,79-1,35), bei den Patienten mit einem PSA-Wert > 10 ng/ml jedoch ein signifikanter Unterschied zugunsten der RPE (relative Reduktion um 13,2%, HR 0,67; 95 % KI: 0,48-0,94). Auch fanden sich in der Gruppe mit St.n. radikaler Prostatektomie geringere Raten an Knochenmetastasen. (Wilt et al. 2012)

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Studie von Bill-Axelson et al. (Bill-Axelson et al. 2011) beim tumorspezifischen Tod nach 15 Jahren signifikant mehr Todesfälle in der Beobachtungsgruppe. Bei Patienten unter 65 Jahren zeigte sich in Bezug auf die Gesamtmortalität ein Unterschied von 13,5 % zugunsten der Gruppe mit Z.n. radikaler Prostatektomie (33,9 % RPE vs. 47,5 % WW). Bei Patienten ab 65 Jahre zeigte sich in der Subgruppenanalyse weder im Hinblick auf das tumorspezifische, noch im Hinblick auf das Gesamtüberleben ein Vorteil von der Operation.

Bei somit nicht eindeutiger Datenlage sollte der Patient somit aufklärend beraten werden und ein individueller Therapieplan aufgestellt werden.

Bei diesem Therapiekonzept besteht die Gefahr, den Moment der Progression zu übersehen und somit auch den Zeitpunkt für eine invasive Therapie in kurativer

Absicht, was den Wechsel auf ein palliatives Konzept nötig macht. Prinzipiell kann solch ein Ansatz auch bei jüngeren Männern verwendet werden, wenn mögliche Nebenwirkungen einer Operation möglichst lange aufgeschoben werden möchten.

Zudem kann das Wissen, an einer Krebserkrankung zu leiden, ohne eine direkte Therapie zu erhalten, zu einer enormen psychischen Belastung führen. Eine psychologische Mitbetreuung sollte deshalb dem Patienten immer angeboten werden.

1.7.4. Watchful waiting

Die Strategie des Watchful Waiting ist nicht kurativ und sollte bei Patienten mit lokal begrenztem Tumor und begrenzter Lebenserwartung angewendet werden, basierend auf den Daten der Studien von Wilt und Bill-Axelson.

Der Prostatakrebs gehört zu den oft nur langsam fortschreitenden Tumoren, bei älteren Patienten liegen meist viele Komorbiditäten vor und die maligne Erkrankung stellt nicht die Todesursache dar. Deshalb sollte bei diesem Patientenkollektiv abgewogen werden, ob eine Intervention überhaupt zu einer Erhöhung der Überlebenszeit bzw. Steigerung der Lebensqualität führt und die möglichen Nebenwirkung und Komplikationen einer Therapie berücksichtigt werden.

Somit wird beim „Watchful Waiting“ oder „deferred treatment“ / „symptom-guided treatment“ bei Auftreten von Symptomen im Rahmen einer lokalen oder systemischen Progression der Erkrankung palliative Therapiemaßnahmen vorgenommen. Hierzu zählen eine transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) bei obstruktiven Miktionsproblemen oder eine Strahlen- und Hormontherapie bei metastasenbedingten Schmerzen.

1.7.5. Hormon- und Chemotherapie

Das Grundprinzip der medikamentösen Therapie des Prostatakarzinoms besteht in der Androgenentzugstherapie, auch Androgendeprivationstherapie genannt. Ziel ist, den Androgenspiegel auf das sogenannte Kastrationsniveau zu senken (< 50 ng/l). Das Wachstum und die Funktion der normalen Prostatazellen werden durch Androgene geregelt. Das Testosteron als Hauptvertreter wird, unter dem Einfluss von LH, im Hoden und zu einem kleinen Teil auch in den Nebennieren gebildet. Durch Charles Huggins erstmals im Jahre 1941 beschrieben, gilt dieser Einfluss ebenso für die maligne entarteten Zellen beim Prostatakarzinom.

Um nun die Androgenwirkung auf die Prostata künstlich zu schwächen gibt es zwei Optionen: Man kann die Androgenproduktion senken oder die Androgenwirkung hemmen. Ersteres kann operativ mittels Orchiektomie erreicht werden oder medikamentös durch Gabe von LH-RH-Analoga, LH-RH-Antagonisten und Östrogene. Letzteres erfolgt über die Gabe von Antiandrogenen.

Kommt es zu einem Rezidiv mit Metastasen nach initial durchgeföhrter Operation oder Bestrahlung oder liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik bereits

Fernmetastasen vor, kommt die Hormon- und Chemotherapie zum Einsatz. Bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) wird eine Androgendeprivation in Kombination mit einer Chemotherapie mit Docetaxel empfohlen. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens sowie des Überlebens ohne Therapieversagen unter dieser Therapie konnte nachgewiesen werden. (Sweeney et al. 2015, James et al. 2016) Kommt eine Kombinationstherapie aufgrund des Allgemeinzustandes des Patienten nicht in Frage, wird eine alleinige Androgendeprivation, medikamentös oder operativ empfohlen, da der sofortige Start einer hormonablativen Therapie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt. Ob hiermit ebenso eine OS-Verlängerung verbunden ist, bleibt aktuell noch ungeklärt. (Nair et al. 2002) Der Patient sollte über den palliativen Charakter dieser Therapie über die potenziellen Nebenwirkungen sowie deren Einfluss auf die Lebensqualität instruiert werden. Ebenso kann eine Watchful waiting Strategie mit symptomorientierter Therapie gewählt werden.

Kommt es unter maximaler hormonablativer Therapie zu einer Progression bzw. zu keinem initialen Ansprechen auf diese Therapie, spricht man von einem androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Karzinom. In dieser palliativen Situation hängt die Therapiewahl von den Symptomen, Patientenwunsch, Lebenserwartung, der Metastasenlokalisation und der generellen Tumorlast ab.

Möglich ist eine Fortführung der Androgendeprivationstherapie mit abwartender Haltung. Ebenso kann ein Therapiewechsel auf Abirateron, Docetaxel oder Sipuleucel-T erfolgen. (Tannock et al. 2004, Ryan et al. 2013, Kantoff et al. 2010) Bei sehr schlechtem Allgemeinzustand kann eine alleinige symptomorientierte Therapie oder eine Kombination aus den oben erwähnten Medikamenten und Steroiden erfolgen. Als Zweitlinientherapie bei einem kastrationsresistenten, progradienten Prostatakarzinom mit vorangegangener Behandlung mit Docetaxel kann mit Abirateron in Kombination mit Prednison, mit Enzalutamid oder mit Cabazitaxel in Kombination mit Prednison erfolgen. (Heidenreich et al. 2013)

1.7.5.1. Bilaterale Orchiekтомie

Die chirurgische Kastration stellt eine simple und effektive chirurgische Möglichkeit dar. Zu beachten ist die psychische Belastung des Patienten durch den irreversiblen Eingriff sowie mögliche Komplikationen des Eingriffes.

1.7.5.2. LH-RH/GnRH-Analoga

Initial kommt es bei der kontinuierlichen Gabe durch Stimulation der Hypophyse zur vermehrten Ausschüttung von LH und somit einer Senkung des Andogenspiegels. Dieses sogenannte flare-up-Phänomen tritt ca. 2-3 Tage nach Therapiebeginn auf und hält für etwa 7 Tage an. Aufgrund der Dauerstimulation der Hypophyse kommt es jedoch dann im Verlauf zu einer Abnahme der Rezeptorenanzahl und somit auch der Empfindlichkeit gegenüber LH-RH, was in einer verringerten LH-Ausschüttung und konsekutiv sinkenden Andogenspiegel resultiert. Die Verabreichung erfolgt in Form von subkutanen oder intramuskulären Depots. Um dem anfänglichen Anstieg

des Andogenspiegels entgegenzuwirken, kann in dieser Zeitspanne zusätzlich ein Antiandrogen gegeben werden. Die Behandlung mit LH-RH-Analoga gilt heute als Standard in der medikamentösen Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms.

1.7.5.3. LH-RH/GnRH-Antagonisten

Durch Rezeptorblockade an der Hypophyse wird ein verringerte LH-Ausschüttung und somit sinkenden Andogenspiegeln erreicht. Es kommt zu keinem anfänglichen Androgenanstieg mit einem schnelleren Abfall der Androgene auf Kastrationsniveau.

1.7.5.4. Östrogene

Über ein negatives Feedback kommt es zu einer Hemmung der LH-RH-Freisetzung und somit zu einer Senkung des Andogenspiegels. Aufgrund des großen Nebenwirkungsspektrums durch den Einfluss auf den Hormonhaushalt des Mannes und insbesondere auch kardiovaskulären Nebenwirkungen, werden diese nur noch selten angewendet.

1.7.5.5. Antiandogene

In Form von Tabletten verabreicht, kann man die steroidalen von den nichtsteroidalen Antiandrogenen unterscheiden. Beide Unterformen hemmen direkt die Wirkung der Androgene durch Blockieren der Androgenrezeptoren. Die Steroidalen senken zusätzlich den Spiegel durch eine Hemmung der LH-Freisetzung aus der Hypophyse. Die Gruppe der nichtsteroidalen blockieren nur die Wirkung der Androgene in der Peripherie, können aber theoretisch über eine Blockierung der Androgenrezeptoren im Gehirn, der die LH-Freisetzung senkt, zu einem Anstieg des Andogenspiegels führen. Meist bleibt der Spiegel jedoch gleich. Beide Gruppen können als Monotherapie verwendet werden, zu Therapiebeginn mit Gn-RH-Analoga sowie zur maximalen Androgenblockade.

Das Nebenwirkungsspektrum bei einer medikamentösen Hormontherapie kann man unter dem Begriff des Androgenentzugssyndrom zusammenfassen. Hierunter fallen die insbesondere bei der Kastration auftretenden Hitzewallungen und Schweißausbrüche, die mit dem steroidalen Antiandrogen Cyproteronacetat gut behandelt werden können. Des Weiteren kann ein Libidoverlust, eine erktile Dysfunktion und insbesondere unter Gabe der nichtsteroidalen Antiandroge eine Gynäkomastie auftreten. (Iversen et al. 2002) Systemische Nebenwirkungen beinhalten eine Gewichtszunahme, Verlust von Muskelmasse, Stoffwechselveränderungen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil, eine Anämie, damit verbundener Fatigue sowie eine Osteoporose. Vor allem bei einer Langzeittherapie mit LHRH-Analoga besteht ein hohes Risiko eine Osteoporose zu entwickeln.

Aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen wurden in letzter Zeit zunehmend auch andere Formen der Androgenentzugstherapie diskutiert, wie die intermittierende oder aufgeschobene Entzugstherapie. Bei der intermittierenden Gabe wird die Therapie bei Erreichen eines vorab festgelegten PSA-Wertes

unterbrochen und bei Überschreiten des Wertes wieder begonnen. Der Ansatz beim aufgeschobenen Entzug ist es, bei diagnostizierten Fernmetastasen die medikamentöse Therapie bis zum Auftreten von klinischen Symptomen aufzuschieben.

Die maximale Form besteht in der maximalen Androgenblockade, bei der nicht nur die Androgenproduktion in den Hoden, sondern auch die in den Nebennieren ausgeschaltet wird. (ca. 5-10% der Geschlechtshormone). Meist besteht diese Therapie aus einer Kombination aus einem GnRH-Analogon und einem nichtsteroidalen Antiandrogen. Tendenziell ist in diesem Falle ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen zu erwarten.

1.8. Nachsorge

Ziel der Nachsorge ist es, ein biochemisches Rezidiv frühzeitig zu erkennen. Nach radikaler Prostatektomie ist ein biochemisches Rezidiv definiert als ein mindestens zweimal gemessener PSA-Wert Anstieg von > 0,2ng/l. (Stephenson et al. 2006, Amling et al. 2001)

Wenn die initiale Therapie aus einer Radiatio bestand, ist auch hier der PSA-Wert der wichtigste Marker für einen kurativen Therapieerfolg. Da hier allerdings im Gegensatz zur radikalen Prostatektomie Prostatagewebe im Körper verbleibt, gibt es keinen echten Nullwert und es wird die Dynamik des PSA-Wertes beobachtet. Nach alleiniger Strahlentherapie wird bei einem in mindestens 2 Messungen bestätigter PSA-Anstieg von > 2ng/ml über den postinterventionellen PSA-Nadir, also dem PSA-Tiefpunkt, von einem biochemischen Rezidiv gesprochen. (Phoenix-Definition). (Roach et al. 2006)

Der PSA-Anstieg kann sowohl durch ein lokales Rezidiv als auch durch Metastasen hervorgerufen werden. Die PSA-Verdoppelungszeit, der Gleason-Score sowie die Latenzzeit zur primären Therapie helfen bei der Unterscheidung. Eine kurze Verdoppelungszeit, ein Gleason-Score > 7 und ein kurzes Intervall zur Primärtherapie machen eine systemische Progression wahrscheinlicher. (C. R. Pound et al. 1999, Scattoni et al. 2007)

1.9. Arbeitshypothese und Fragestellung

Die perineurale Invasion (PNI) bedeutet die Anwesenheit von Tumorzellen in und um die Nerven herum und fungiert somit als potenzieller Metastasierungsweg. Bei mehreren Malignomen wurde eine Assoziation mit einer schlechteren Prognose gefunden, z.B. dem kolorektalen Karzinom, dem nicht-melanösen Hautkarzinom sowie den Kopf-und Halskarzinomen. (Liebig et al. 2009) Nichtsdestotrotz wurde bisher der prognostische Wert der PNI beim Prostatakarzinom in Frage gestellt. (Fromont et al. 2012, Javidan und Wood 2003, Egan 1997) Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine PNI mit ungünstigen pathologischen Eigenschaften assoziiert ist,

aber dass es keinen unabhängigen prognostischen Wert hat. (Reeves et al. 2015) Ein kürzlich veröffentlichter Bericht von dem REDEEM Trial konnte jedoch zeigen, dass Männer mit einer PNI ein höheres Risiko für eine Progression unter einer aktiven Überwachung haben. (Moreira et al. 2015) Der Großteil der vorherigen Studien, die die prognostische Aussagekraft einer PNI untersucht hatten, schlossen homogene Populationen mit begrenzter Studienpower ein. Das Ziel unserer Studie war es, mehr definitive Daten über den unabhängigen prognostischen Wert einer PNI in einer großen diversen Population mit standardisierter pathologischer Evaluation bereitzustellen, um festzustellen, ob es sich lohnt, diesen Parameter zu bestimmen.

2. Material und Methoden

Insgesamt wurden 13416 Patienten in die Analyse eingeschlossen, die mit einer radikalen Prostatektomie, (offene retropubische, oder Roboter-assistierte laparoskopische RP) zwischen 2008 und 2015 in der Martini-Klinik, Hamburg-Eppendorf behandelt wurden. 1177 Patienten wurden aufgrund einer neoadjuvanten Hormontherapie oder adjuvanten Radiotherapie (n=439) ausgeschlossen. Patienten mit fehlenden Daten wurden ebenso ausgeschlossen, so dass sich eine finale Studienpopulation von 13416 ergab. Alle Proben der radikalen Prostatektomie wurden von Senior Pathologen der Uropathologie untersucht, wobei diese 3mm serielle Stufenschnitte gemäß dem Stanford Protokoll verwendeten. (True, 1994)

Eine Lymphadenektomie wurde bei den Patienten vorgenommen, die nach entsprechend validierten Prädiktions tools ein moderates bis hohes Risiko für einen Lymphknotenbefall (LNI) hatten. (Briganti et al. 2006b) Tumorränder wurden als positiv angesehen, wenn eine oder mehr Tumorzellen sich über die markierte Prostataoberfläche ausgebreitet hatten. Für das pathologische Staging wurde das TNM System aus dem Jahr 2002 verwendet.

Das primäre Ziel dieser Studie war die Assoziation zwischen der Präsenz einer PNI und ungünstigen histopathologischen Charakteristika und einem biochemischem Rezidiv zu bestimmen.

Ein biochemisches Rezidiv (BCR) wurde als ein postoperativer PSA-Wert $\geq 0,2$ ng/ml definiert. Falls keine adjuvante Therapie durchgeführt wurde, erfolgte die PSA-Bestimmung vierteljährlich im ersten Jahr, anschließend halbjährlich im 2. Jahr und anschließend jährlich.

Der Chi-square Test wurde verwendet, um die demographischen und klinisch-pathologischen Eigenschaften von Männern mit und ohne eine PNI zu vergleichen. Mittels multivariablen logistischen Regressionsanalysen wurde die Assoziation einer PNI mit den folgenden ungünstigen pathologischen Eigenschaften untersucht: extraprostatische Ausbreitung (EPE), positiver chirurgischer Resektionsrand (PSM), Samenblaseninfiltration (SVI) und Lymphknotenbefall (LNI).

Optimale Prädiktionsmodelle für die erwähnten klinischen Endpunkte wurden durch eine schrittweise Regressionanalyse, unter Berücksichtigung der AkaikeCriterion Information, erstellt.

Der Vergleich eines biochemischen Rezidiv (BCR)-freien Überlebens bei Männern mit und bei Männern ohne eine PNI wurde mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt und in multivariablen Cox-Modell (proportional hazard model) statistisch auf Signifikanz untersucht.

Ebenso wurden *Decision curve* Analysen wie von Vickers und Elkin beschrieben, verwendet.(Vickers und Elkin, 2006) P-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Statistische Analysen wurden mittels R Studio (<http://www.rstudio.com>, version 098.945), einer integrierten Entwicklungsumgebung für R (R Core Team, 2015) (version 3.1.0) und der JMP software v.9.0.2 (SAS Institute, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

Tabelle 7 zeigt die demographischen Eigenschaften der Studienpopulation. Das mediane Alter zum Operationszeitpunkt war 65 Jahre (Bereich zwischen 39 - 81 Jahren) und der mediane präoperative PSA-Wert war 7.0 ng/ml (Bereich zwischen 0.01 - 911 ng/ml). Insgesamt lag bei 68.1% der Patienten eine organbegrenzte Erkrankung vor, 31.9% wiesen eine extraprostatische Ausbreitung auf, bei 15.6% lag ein positiver Resektionsrand vor, bei 12.6% eine Samenblaseninfiltration und ein Lymphknotenbefall bei 7.9%.

Die Prävalenz einer PNI lag bei 70.9%. Patienten mit einer PNI hatten einen statistisch signifikant höheren präoperativen PSA-Wert, einen höheren Gleason-Score, mehr nicht organbegrenzte Karzinome, mehr positive Resektionsränder und mehr Lymphknotenbefall. Das mediane Tumorvolumen war signifikant höher bei Patienten mit einer PNI und es zeigte sich ein größerer Anteil an lymphovaskulärer Invasion.

Tabelle 7: Demographische Eigenschaften der Studienpopulation

Parameter	overall (%)	PNI (%)	no PNI (%)	p value
Patients	13416	9513 (70.9)	3903 (29.1)	
Year of surgery				
2008	1393 (10.4)	972 (10.2)	421 (10.8)	<0.001
2009	1566 (11.7)	1040 (10.9)	526 (13.5)	
2010	1779 (13.3)	1447 (15.2)	332 (8.5)	
2011	1904 (14.2)	1368 (14.4)	536 (13.7)	
2012	1990 (14.8)	1505 (15.8)	485 (12.4)	
2013	1961 (14.6)	1282 (13.5)	679 (17.4)	
2014	2030 (15.1)	1364 (14.3)	666 (17.1)	
2015	793 (5.9)	535 (5.6)	258 (6.6)	
pre-operative PSA (ng/ml)	7 (0.01-1098)	7.5 (0.01-1098)	6.3 (4.6-147)	<0.001
4-10	8034 (60)	5514 (58.1)	2520 (64.7)	
10-20	2855 (21.3)	2221 (23.4)	634 (16.3)	
>20	921 (6.9)	804 (8.5)	117 (3)	
Surgery technique				
open RP	10582 (78.9)	7629 (80.2)	2953 (75.7)	<0.001
RARP	2834 (21.1)	1884 (19.8)	950 (24.3)	
Gleason score				
3+3	1829 (13.7)	568 (6)	1261 (32.5)	<0.001
3+4	8310 (62.2)	6045 (63.8)	2265 (58.5)	
4+3	2388 (17.9)	2108 (22.2)	280 (7.2)	
≥4+4	828 (6.2)	759 (8)	69 (1.8)	
pN-status				
Nx	3031 (22.7)	1658 (17.5)	1373 (35.4)	<0.001
N0	9267 (69.4)	6811 (71.9)	2456 (63.4)	
N+	1056 (7.9)	1009 (10.6)	47 (1.2)	
pT-stage				
pT2	9102 (68.1)	5494 (57.9)	3608 (92.8)	<0.001
pT3a	2733 (20.4)	2496 (26.3)	237 (6.1)	
pT3b	1537 (11.5)	1496 (15.8)	41 (1.1)	
Surgical margin				
R0	11290 (84.4)	7614 (80.2)	3676 (94.4)	<0.001
R1	2091 (15.6)	1874 (19.8)	217 (5.6)	
Lymph vascular invasion (LVI)				
no	11306 (87.1)	7711 (83.3)	3595 (96.5)	<0.001
yes	1675 (12.9)	1544 (16.7)	131 (3.5)	
Median Tumor volume (IQR)	3.2 (1.6-6.2)	4 (2.1-7.7)	1.9 (0.9-3.5)	<0.001

In der multivariablen Analyse (Tabelle 8) zeigte eine PNI auch weiterhin eine signifikante Assoziation mit der extrakapsulären Ausbreitung (OR 4.8, 95% CI 4.2-5.6), einem positiven Resektionsrand (1.9, 95% CI 1.6-2.3), der Samenblaseninfiltration (OR 5.9, 95% CI 4.2-8.8) und dem Lymphknotenbefall (OR 1.7, 95% CI 1.2-2.5). Die PNI konnte jedoch die Modelgenauigkeit nicht signifikant verbessern, wenn die Information der PNI dem Modell beigefügt wurde zur Vorhersage einer extrakapsulären Ausbreitung (0.83 vs 0.85), dem positiven chirurgischen Resektionsrand (0.79 vs 0.79), der Samenblaseninfiltration (0.91 vs 0.92) und dem Lymphknotenbefall (0.93 vs 0.93).

Tabelle 8: Multivariable Analyse

Parameter	Extracapsular Extension			Positive surgical margins			Seminal vesicle invasion			Lymph node involvement			
	OR	CI, 95%	p value	OR	CI, 95%	p value	OR	CI, 95%	p value	OR	CI, 95%	p value	
Age (continuous)	1.0	1.01 - 1.03	<0.001	-	-	-	1	1.02 - 1.04	<0.001	-	-	-	
Year of surgery (continuous)	1.0	0.99 - 1.04	0.314	0.9	0.92 - 0.97	<0.001	1	0.95 - 1.03	0.741	1.2	1.18 - 1.3	<0.001	
PSA (continuous)	-	-	-	1.0	1 - 1.01	0.007	-	-	-	1.0	1 - 1.01	<0.001	
Tumor volume (continuous)	1.1	1.1 - 1.12	<0.001	1.1	1.08 - 1.1	<0.001	1.1	1.06 - 1.09	<0.001	1.0	1.04 - 1.06	<0.001	
Gleason score	3+3/3+4			Ref.			Ref.			Ref.			
	4+3	2.7	2.4 - 3.04	<0.001	1.1	0.95 - 1.27	0.184	3.8	3.2 - 4.47	<0.001	3.0	2.47 - 3.77	<0.001
	≥4+4	4.5	3.52 - 5.83	<0.001	1.8	1.43 - 2.17	<0.001	5.8	4.57 - 7.36	<0.001	5.1	3.97 - 6.65	<0.001
pT-stage													
	pT2	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
	pT3a	-	-	-	1.9	1.68 - 2.21	<0.001	-	-	-	2.7	2.11 - 3.53	<0.001
	≥pT3b	-	-	-	3.0	2.48 - 3.54	<0.001	-	-	-	7.9	6.1 - 10.37	<0.001
Positive margin pN-status													
	N0	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
	Nx	0.4	0.35 - 0.47	<0.001	-	-	-	0.6	0.45 - 0.82	0.001	-	-	-
	N1	3.3	2.63 - 4.23	<0.001	-	-	-	3.7	3.02 - 4.47	<0.001	-	-	-
	LVI	2.4	2.03 - 2.75	<0.001	-	-	-	3.1	2.61 - 3.63	<0.001	3.3	2.74 - 3.92	<0.001
	PNI	4.8	4.15 - 5.58	<0.001	1.9	1.62 - 2.27	<0.001	5.9	4.16 - 8.79	<0.001	1.7	1.24 - 2.48	0.002

Decisioncurve Analysen zeigten, dass die Netto Reduktion an Intervention pro 100 Patienten nicht oder nur marginal verbessert werden konnte, wenn PNI als zusätzlicher Faktor im Prädiktormodell verwendet wurde. (Abbildung 3)

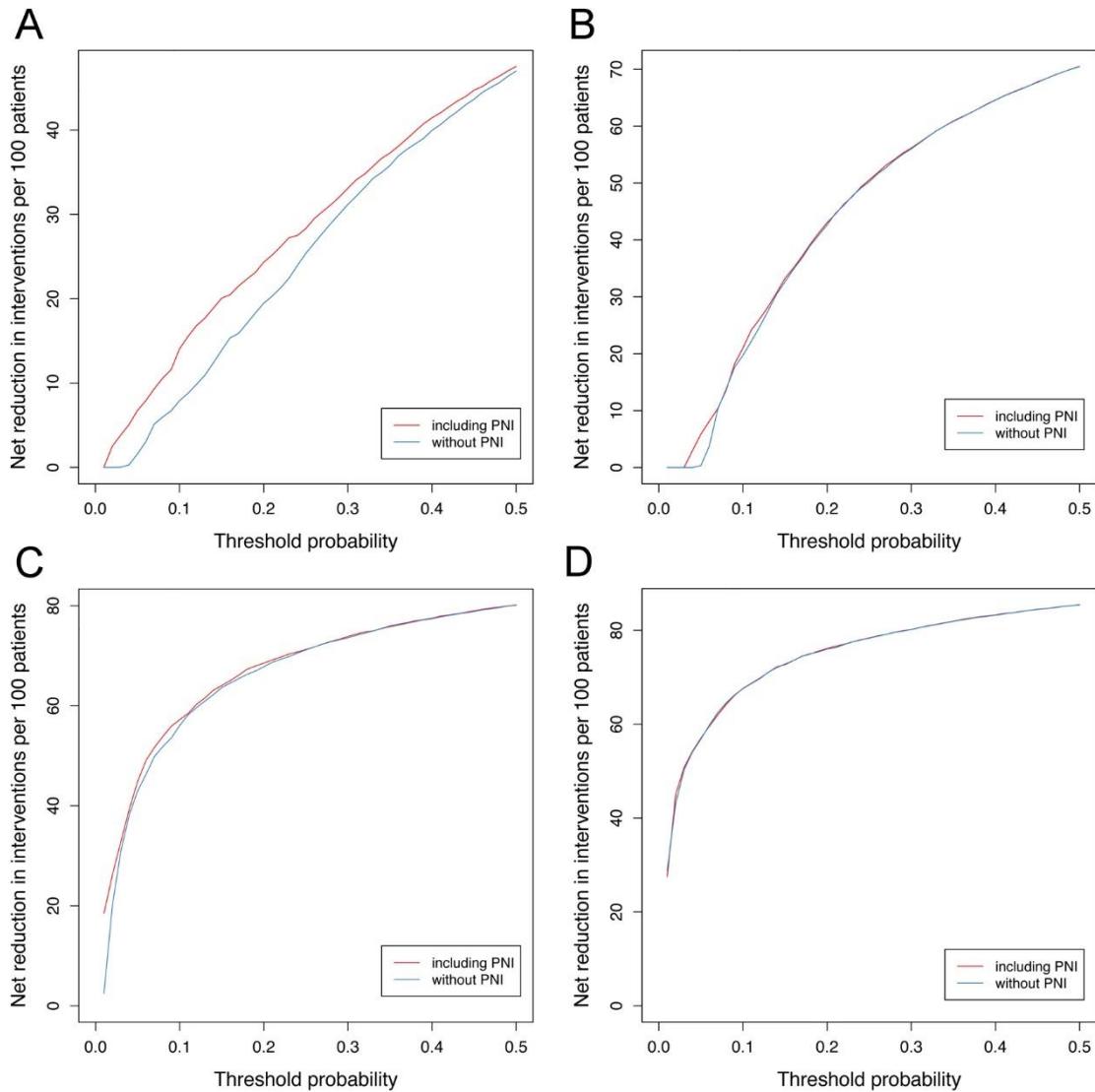


Abbildung 3: Decision curve Analyse für die Netto Reduktion der Interventionen zur Vorhersage einer extrakapsulären Ausbreitung (A), einen positiven Resektionsrand (B), Samenblaseninfiltration (C), und Lymphknotenbefall (D).

Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier Überlebensanalyse für das BCR-freie Überleben. Die mediane Follow-up Zeit war 25 Monate (Bereich von 0-85.8 Monaten).

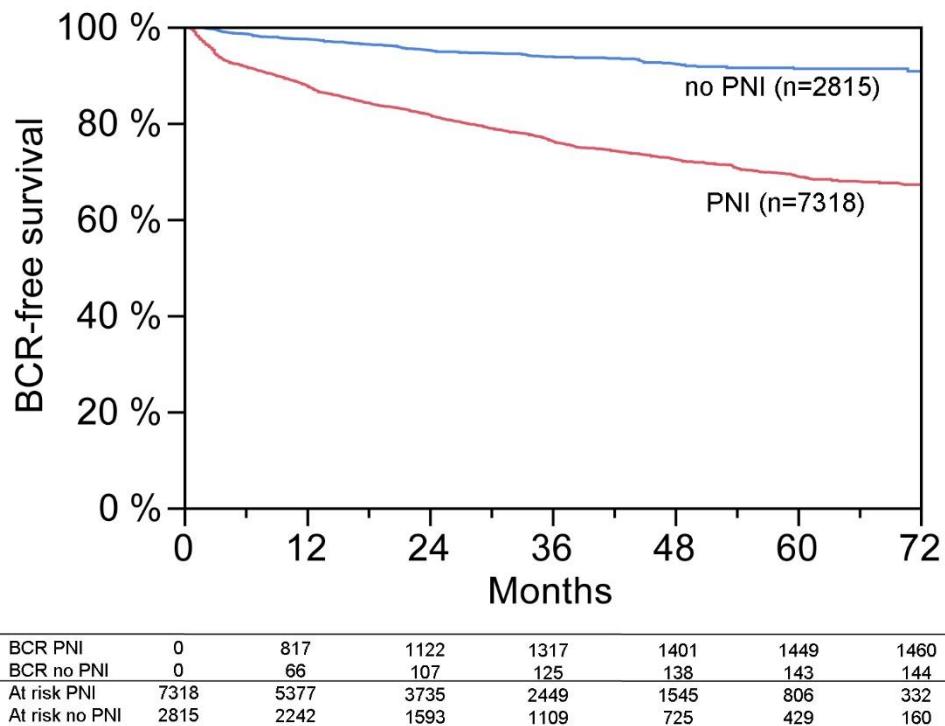


Abbildung 4: Kaplan-Meier Progressionsfreies Überlebenskurve stratifiziert bei Anwesenheit oder Abwesenheit von PNI.

In einer multivariablen Cox Regressions-Analyse (Tabelle 9) konnte eine PNI als signifikant unabhängiger Prädiktor für das BCR-freie Überleben bei organbegrenzten Tumoren (HR 1.7, 95% CI 1.37-2.22), aber nicht bei pT3 Tumoren nachgewiesen werden.

Tabelle 9: Multivariable Cox-Regressions-Analyse für das BCR-freie Überleben nach radikaler Prostatektomie.

Parameter	HR	CI, 95%	p value
Year of surgery (continuous)	1	0.92 - 1.001	0.056
PSA (continuous)	1	1.0 - 1.003	0.046
Age (continuous)	1	0.99 - 1.009	0.829
Tumor volume (continuous)	1	1.0 - 1.01	0.079
Gleason score			
3+3	Ref.		
3+4	1.9	1.29 - 2.68	<0.001
4+3	5.5	3.78 - 8.03	<0.001
≥4+4	6.8	4.54 - 10.14	<0.001
Positive margin	1.8	1.6 - 2.04	<0.001
pN-status			
N0	Ref.		
Nx	0.7	0.55 - 0.81	<0.001
N1	2.1	1.8 - 2.44	<0.001
PNI			
pT2: PNI vs. noPNI	1.7	1.37 - 2.22	<0.001
pT3: PNI vs. noPNI	1.4	0.94 - 1.96	0.104

Eine *Decisioncurve Analyse* zeigte keinen Vorteil bei der Netto Reduktion an Interventionen pro 100 Patienten, wenn die PNI als Parameter in das Modell eingeschlossen wurde. (Abbildung 5).

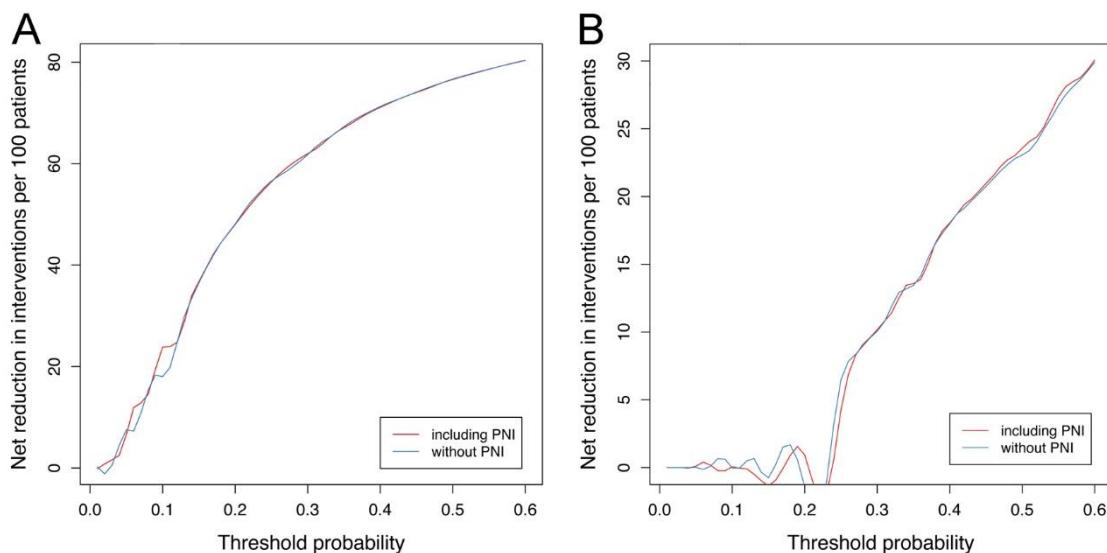


Abbildung 5: Decisioncurve Analyse der Netto Reduktion an Interventionen zur Vorhersage des BCR-freien Überlebens bei pT2 (A) und pT3 (B) Tumoren.

4. Diskussion

Eine Perineurale Invasion konnte bei der Mehrzahl der Prostatektomiepräparate gefunden werden (71% in unserer Studie) und ist insbesondere vorhanden bei großen, *high-grade* Tumoren. In unserer großen, heterogenen chirurgischen Studienpopulation, stellt die PNI einen signifikanten Prädiktor für eine biochemische Progression dar.

Unsere Resultate stehen im Widerspruch zu einer anderen, kürzlich veröffentlichten Studie von Reeves et al., die 1497 australische Männer mit radikaler Prostatektomie untersucht hat. Insgesamt lag bei 78% der radikalen Prostatektomiepräparaten eine perineurale Invasion vor und diese war auch signifikant assoziiert mit einem höheren Gleason Score, pT3 Stadien, positiven Resektionsrändern und einem höheren Tumorvolumen. In multivariablen Analysen stellte die PNI einen signifikant unabhängigen Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv bei pT2 Tumoren, jedoch nicht bei pT3 Tumoren dar.

Im Gegensatz fand eine frühere Studie von Ozcan eine Perineurale Invasion bei 31.9% von 181 Männern, die eine radikale Prostatektomie erhalten hatten. (Özcan 2001) PNI war signifikant assoziiert mit anderen ungünstigen Eigenschaften, wie Kapseldurchbruch, positiven Resektionsrand, einer Samenblaseninfiltration und Lymphknotenbefall.

Es stellte ebenso einen signifikant unabhängigen Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv dar, mit einer BCR-freien-Überlebensraten nach 5 Jahren von 72.7% ohne PNI gegenüber 63.4% beim Vorliegen einer PNI.

Andere Studien haben explizit die prädiktive Aussagekraft der PNI bei Männern mit organbegrenzter Erkrankung nach Prostatektomie untersucht. Eine kleine, Einzelzentrums-Studie von Endrizzi et al mit 131 Männern mit organbegrenzter Erkrankung berichtete von einer PNI bei nur 48% der Präparate. (Endrizzi und Seay 2000) Bei insgesamt 17 Männern (13%) zeigte sich ein biochemisches Rezidiv, von denen 14 (82.4%) eine Perineuralinvasion aufwiesen. Die Autoren postulierten, dass die Perineuralinvasion somit einen nützlichen Prädiktor für ein Therapieversagen bei Männern mit organbegrenztem Karzinom darstellt.

Widersprüchliche Ergebnisse erbrachten Masieri et al. bei 239 Männern mit organbegrenzter Erkrankung. PNI lag bei 65.7% der Präparate vor und war nicht mit einem biochemischen Rezidiv nach einem medianen Follow-up von 62 Monaten assoziiert. In unserer Studie war PNI signifikant assoziiert mit einem BCR-freien Überleben bei pT2 Tumoren.

5. Zusammenfassung

Unsere Studie stellt zusätzliche, überzeugende Daten zur Verfügung, die einen unabhängigen prädiktiven Wert der perineuralen Invasion nahelegen in einer großen Männerpopulation, die eine radikale Prostatektomie erhalten haben, mit standardisierten pathologischen Beurteilungskriterien. Auch wenn PNI ein signifikanter Prädiktor für ein BCR-freies Überleben war, konnte durch die Bestimmung der PNI keine zusätzlichen Informationen bezüglich der Genauigkeit der Vorhersage eines BCR erhalten werden. Limitationen unserer Studie beinhalten das retrospektive und Einzelzentrum Design und die begrenzte Follow-up-Zeit um weiter entfernte Endpunkte wie Metastasierung oder Prostatakarzinom-spezifischen Tod zu erfassen. Zusammenfassend ist eine PNI in der Mehrheit der radikalen Prostatektomie-Präparate vorhanden. Es ist mit ungünstigen pathologischen Eigenschaften assoziiert und stellt einen unabhängigen Prädiktor für eine biochemische Progression dar. Der klinische Vorteil eines pathologischen PNI-Nachweises ist jedoch stark beschränkt.

Our study provides additional compelling data suggesting independent predictive value for perineural invasion in a larger population of men undergoing radical prostatectomy with standardized pathological assessment. Although PNI is a significant predictor for the BCR-free survival, the assessment of PNI didn't provide any additional information regarding the accuracy of predicting a biochemical recurrence. Limitations of our study include the retrospective, single-institution design and limited follow-up to assess distant endpoints such as metastasis and prostate cancer death.

In conclusion, perineural invasion is present in the majority of radical prostatectomy specimens. It is associated with adverse pathologic features and is an independent predictor of progression. The clinical benefit of PNI assessment is strongly limited.

6. Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT = dreidimensionale konformale CRT

AAH = atypische adenomatöse Hyperplasie

ASAP = Atypical Small Acinar Proliferation

AUA = American Urological Association

BPH = Benigne Prostatahyperplasie

Bzw. = beziehungsweise

Ca. = circa

DGU = Deutsche Gesellschaft für Urologie

d.h. = das heißt

DRU = Digital-rektale Untersuchung

EAU = European Association of Urology G= Gramm

EPE = Extraprostatic Extension

GnRH = Gonadotropin Releasing-Hormon/Gonadoliberin

GS = Gleason Score

Gy = Gray

HDR = high dose rate

I.d.R. = in der Regel

IMRT = Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

IPSS = International Prostate Symptom Score

kDA = kiloDalton

LDR = low dose rate

LH = Luteinisierendes Hormon

LH-RH = Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon

ml = Milliliter

mRNA = messengerRNA

MRT = Magentresonanztomographie

Ng = Nanogramm

O₂ = Sauerstoff

PCA3 = Prostate Cancer Antigen 3

PCOS = Prostate Cancer Outcomes Study

PET-CT = Computertomographie

PIN = Prostatische intraepitheliale Neoplasie

PIVOT = Prostate Cancer Intervention vs. Observation Trial

PRP = perineale radikale Prostatektomie

PSA = Prostata-spezifisches Antigen

PSM = Positive Surgical Margin

RPE = Radikale Prostatektomie

RRP = retropubische radikale Prostatektomie

SELECT = Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial

TNM = Tumor/Node/Metastasis

TRUS = Transrektaler Ultraschall

TUR-P = transurethrale Resektion der Prostata

UICC = Union internationale contre le cancer

USA = United States of America

WHO = World Health Organization

Z.n. = Zustand nach

7. Literaturverzeichnis

- Abdollah, F., Gandaglia, G., Suardi, N., Capitanio, U., Salonia, A., Nini, A., Moschini, M., Sun, M., Karakiewicz, P.I., Shariat, S.F., Montorsi, F., Briganti, A., 2015. More Extensive Pelvic Lymph Node Dissection Improves Survival in Patients with Node-positive Prostate Cancer. European Urology Volume 67, Issue 2, Pages 212–219.
- Abuzallouf, S., Dayes, I., Lukka, H., 2004. BASELINE STAGING OF NEWLY DIAGNOSED PROSTATE CANCER: A SUMMARY OF THE LITERATURE. The Journal of Urology Volume 171, Issue 6, Part 1, Pages 2122–2127.
- Albertsen, P.C., Hanley, J. a, Fine, J., 2005. 20-Year Outcomes Following Conservative Management of Clinically Localized Prostate Cancer. The Journal of the American Medical Association Volume 293, Issue 17, Pages 2095–2101.
- Amling, C.L., Bergstrahl, E.J., Blute, M.L., Slezak, J.M., Zincke, H., 2001. DEFINING PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN PROGRESSION AFTER RADICAL PROSTATECTOMY: WHAT IS THE MOST APPROPRIATE CUT POINT? The Journal of Urology Volume 165, Issue 4, Pages 1146–1151.
- Asimakopoulos, A.D., Pereira Fraga, C.T., Annino, F., Pasqualetti, P., Calado, A.A., Mugnier, C., 2011. Randomized Comparison between Laparoscopic and Robot-Assisted Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. The Journal of Sexual Medicine Volume 8, Issue 5, Pages 1503–1512.
- Auprich, M., Bjartell, A., Chun, F.K.H., De La Taille, A., Freedland, S.J., Haese, A., Schalken, J., Stenzl, A., Tombal, B., Van Der Poel, H., 2011. Contemporary Role of Prostate Cancer Antigen 3 in the Management of Prostate Cancer. European Urology Volume 60, Issue 5, Pages 1045–1054.
- Ayyathurai, R., Mahapatra, R., Rajasundaram, R., Srinivasan, V., Archard, N.P., Toussi, H., 2006. A Study on Staging Bone Scans in Newly Diagnosed Prostate Cancer. Urologia Internationalis Volume 76, Issue 3, Pages 209–212.
- Bastian, P.J., Carter, B.H., Bjartell, A., Seitz, M., Stanislaus, P., Montorsi, F., Stief, C.G., Schröder, F., 2009. Insignificant Prostate Cancer and Active Surveillance: From Definition to Clinical Implications. European Urology Volume 55, Issue 6, Pages 1323–1332.
- Belka, C., Ganswindt, U., 2006. Strahlentherapie beim Lokalrezidiv des Prostatakarzinoms. Der Urologe. Volume 45, Issue 10, Pages 1266–1270.
- Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Garmo, H., Stark, J.R., Busch, C., Nordling, S., Häggman, M., Andersson, S.-O., Bratell, S., Spångberg, A., Palmgren, J., Steineck, G., Adami, H.-O., Johansson, J.-E., 2011. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. The New England Journal of Medicine Volume 364, Issue 17, Pages 1708–1717.
- Bishoff, J.T., Motley, G., Optenberg, S.A., Stein, C.R., Moon, K.A., Browning, S.M., Sabanegh, E., Foley, J.P., Thompson, I.M., 1998. INCIDENCE OF FECAL AND

URINARY INCONTINENCE FOLLOWING RADICAL PERINEAL AND RETROPERitoneal PROSTATECTOMY IN A NATIONAL POPULATION. The Journal of Urology Volume 160, Issue 2, Pages 454–458.

Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U., 2004. Pathologie: Mit 164 Tabellen, 3., völlig überarbeitete Auflage, Elsevier, Urban und Fischer, München, Jena.

Bolla, M., Collette, L., Blank, L., Warde, P., Dubois, J.B., Mirimanoff, R.O., Storme, G., Bernier, J., Kuten, A., Sternberg, C., Mattelaer, J., Torecilla, J.L., Pfeffer, J.R., Cutajar, C.L., Zurlo, A., Pierart, M., 2002. 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. The Lancet Volume 360, Issue 9327, Pages 103–108.

Bolla, M., Van Poppel, H., Collette, L., Van Caugh, P., Vekemans, K., Da Pozzo, L., De Reijke, T.M., Verbaeys, A., Bosset, J.F., Van Velthoven, R., Maréchal, J.M., Scalliet, P., Haustermans, K., Piérart, M., 2005. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). The Lancet Volume 366, Issue 9485, Pages 572–578.

Bostwick, D.G., 1992. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): Current concepts. Journal of Cellular Biochemistry Volume 50, Issue 16H, Pages 10–19.

Bostwick, D.G., Brawer, M.K., 1987. Prostatic Intra-Epithelial Neoplasia and Early Invasion in Prostate Cancer. Cancer Volume 59, Issue 4, Pages 788–794.

Bott, S.R.J., Birtle, A.J., Taylor, C.J., Kirby, R.S., 2003. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. Postgraduate Medical Journal Volume 79, Issue 936, Pages 575–580.

Brawer, M.K., Chetner, M.P., Beatie, J., Buchner, D.M., Vessella, R.L., Lange, P.H., 1992. Screening for Prostatic Carcinoma with Prostate Specific Antigen. The Journal of Urology Volume 147, Issue 3, Part 2, Pages 841–845.

Breslow, N., Chan, C.W., Dhom, G., Drury, R.A., Franks, L.M., Gellei, B., Lee, Y.S., Lundberg, S., Sparke, B., Sternby, N.H., Tulinius, H., 1977. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. Collaborative study organized by the International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. International Journal of Cancer Volume 20, Issue 5, Pages 680–688.

Briganti, A., Chun, F.K.-H., Salonia, A., Suardi, N., Gallina, A., Da Pozzo, L.F., Roscigno, M., Zanni, G., Valiquette, L., Rigatti, P., Montorsi, F., Karakiewicz, P.I., 2006a. Complications and Other Surgical Outcomes Associated with Extended Pelvic Lymphadenectomy in Men with Localized Prostate Cancer. European Urology Volume 50, Issue 5, Pages 1006–1013.

Briganti, A., Chun, F.K.H., Salonia, A., Zanni, G., Scattoni, V., Valiquette, L., Rigatti, P., Montorsi, F., Karakiewicz, P.I., 2006b. Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Lymph Node Invasion among Patients Undergoing Radical Prostatectomy and an Extended Pelvic Lymphadenectomy. European Urology Volume 49, Issue 6, Pages 1019–1027.

- Catalona, W.J., Richie, J.P., Ahmann, F.R., Hudson, M.A., Scardino, P.T., Flanigan, R.C., deKernion, J.B., Ratliff, T.L., Kavoussi, L.R., Dalkin, B.L., 1994. 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. *The Journal of Urology* Volume 151, Issue 5, Pages 1283–1290.
- Cooperberg, M.R., Moul, J.W., Carroll, P.R., 2005. The Changing Face of Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* Volume 23, Issue 32, Pages 8146–8151.
- Cooperberg, M.R., Pasta, D.J., Elkin, E., Litwin, M., Latini, D., Duchane, J., Carroll, P., 2005. THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN FRANCISCO CANCER OF THE PROSTATE RISK ASSESSMENT SCORE: A STRAIGHTFORWARD AND RELIABLE PREOPERATIVE PREDICTOR OF DISEASE RECURRENCE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY. *The Journal of Urology* Volume 173, Issue 6, Pages 1938–1942.
- D'Amico, A.V., Tempany, C.M., Schultz, D., Cormack, R.A., Hurwitz, M., Beard, C., Albert, M., Kooy, H., Jolesz, F., Richie, J.P., 2003. 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* Volume 62, Issue 6, Pages 1063–1067.
- D'Souza, W.D., Thames, H.D., Kuban, D.A., 2004. Dose-volume conundrum for response of prostate cancer to brachytherapy: Summary dosimetric measures and their relationship to tumor control probability. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics* Volume 58, Issue 5, Pages 1540–1548.
- Davidson, D., Bostwick, D.G., Qian, J., Wollan, P.C., Oesterling, J.E., Rudders, R.A., Siroky, M., Stilmant, M., 1995. Prostatic Intraepithelial Neoplasia is Risk Factor for Adenocarcinoma: Predictive Accuracy in Needle Biopsies. *The Journal of Urology* Volume 154, Issue 4, Pages 1295–1299.
- Dearnaley, D.P., Sydes, M.R., Graham, J.D., Aird, E.G., Bottomley, D., Cowan, R.A., Huddart, R.A., Jose, C.C., Matthews, J.H., Millar, J., Moore, A.R., Morgan, R.C., Russell, J.M., Scrase, C.D., Stephens, R.J., Syndikus, I., Parmar, M.K., 2007. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* Volume 8, Issue 6, Pages 475–487.
- Denham, J.W., Steigler, A., Lamb, D.S., Joseph, D., Turner, S., Matthews, J., Atkinson, C., North, J., Christie, D., Spry, N.A., Tai, K.H., Wynne, C., D'Este, C., 2011. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *The Lancet Oncology* Volume 12, Issue, Pages 451–459.
- Eade, T.N., Horwitz, E.M., Ruth, K., Buyyounouski, M.K., D'Ambrosio, D.J., Feigenberg, S.J., Chen, D.Y.T., Pollack, A., 2008. A Comparison of Acute and Chronic Toxicity for Men with Low-Risk Prostate Cancer Treated with Intensity-Modulated Radiation Therapy or (125)I Permanent Implant. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics* Volume 71, Issue 2, Pages 338–345.

- Egan, A.J.M., Bostwick, D.G., 1997. Prediction of Extraprostatic Extension of Prostate Cancer Based on Needle Biopsy Findings: Perineural Invasion Lacks Significance on Multivariate Analysis. *The American Journal of Surgical Pathology* Volume 21, Issue 12, Pages 1496–1500.
- Endrizzi, J., Seay, T., 2000. The relationship between early biochemical failure and perineural invasion in pathological T2 prostate cancer. *BJU International* Volume 85, Issue 6, Pages 696–698.
- Epstein, J.I., Herawi, M., 2006. Prostate Needle Biopsies Containing Prostatic Intraepithelial Neoplasia or Atypical Foci Suspicious for Carcinoma: Implications for Patient Care. *The Journal of Urology* Volume 175, Issue 3, Pages 820–834.
- Falkmer, U., Järhult, J., Wersäll, P., Cavallin-Ståhl, E., 2003. A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Skeletal Metastases. *Acta Oncologica* Volume 42, Issue 5–6, Pages 620–633.
- Freedland, S.J., Humphreys, E.B., Mangold, L. a, Eisenberger, M., Dorey, F.J., Walsh, P.C., Partin, A.W., 2005. Risk of Prostate Cancer-Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *The Journal of the American Medical Association* Volume 294, Issue 4, Pages 433–439.
- Fromont, G., Godet, J., Pires, C., Yacoub, M., Dore, B., Irani, J., 2012. Biological significance of perineural invasion (PNI) in prostate cancer. *The Prostate* Volume 72, Issue 5, Pages 542–548.
- Galalae, R.M., Martinez, A., Mate, T., Mitchell, C., Edmundson, G., Nuernberg, N., Eulau, S., Gustafson, G., Gribble, M., Kovács, G., 2004. 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. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics* Volume 58, Issue 4, Pages 1048–1055.
- Gleason, D.F., 1966. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports* Volume 50, Issue 3, Pages 125–128.
- Gontero, P., Kirby, R.S., 2005. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* Volume 8, Issue 2, Pages 133–139.
- Haas, G.P., Delongchamps, N., Brawley, O.W., Wang, C.Y., de la Roza, G., 2008. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *The Canadian Journal of Urology* Volume 15, Issue 1, Pages 3866–3871.
- Harris, R., Lohr, K.N., 2002. Screening for Prostate Cancer: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* Volume 137, Issue 11, Pages 917–929.
- Hayes, J.H., Ollendorf, D.A., Pearson, S.D., Barry, M.J., Kantoff, P.W., Lee, P.A., McMahon, P.M., 2013. Observation Versus Initial Treatment for Men With Localized, Low-Risk Prostate Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. *Annals of Internal Medicine* Volume 158, Issue 12, Pages 853–860.

- Heidenreich, A., Scholz, H.J., Rogenhofer, S., Arsov, C., Retz, M., Müller, S.C., Albers, P., Gschwend, J., Wirth, M., Steiner, U., Miller, K., Heinrich, E., Trojan, L., Volkmer, B., Honecker, F., Bokemeyer, C., Keck, B., Otremba, B., Ecstein-Fraisse, E., Pfister, D., 2013. Cabazitaxel Plus Prednisone for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel: Results from the German Compassionate-use Programme. European Urology Volume 63, Issue 6, Pages 977–982.
- Heidenreich, A., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., Mason, M.D., Matveev, V., Mottet, N., Schmid, H., Kwast, T.H. Van Der, Wiegel, T., Zattoni, F., 2011. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. European Urology Volume 59, Issue 1, Pages 61–71.
- Helpap, B., Egevad, L., 2006. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. Virchows Archiv Volume 449, Issue 6, Pages 622–627.
- Hull, G.W., Rabbani, F., Abbas, F., Wheeler, T.M., Kattan, M.W., Scardino, P.T., 2002. CANCER CONTROL WITH RADICAL PROSTATECTOMY ALONE IN 1,000 CONSECUTIVE PATIENTS. The Journal of Urology Volume 167, Issue 2, Pages 528–534.
- Ilic, D., Neuberger, M.M., Djulbegovic, M., Dahm, P., 2013. Screening for prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, Art. No.: CD004720.
[Online im Internet.] URL:
<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004720.pub3/full>
[Stand: 19.04.2018, 19:50].
- Isbarn, H., Wanner, M., Salomon, G., Steuber, T., Schlomm, T., Kollermann, J., Sauter, G., Haese, A., Heinzer, H., Huland, H., Graefen, M., 2010. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. BJU International Volume 106, Issue 1, Pages 37–43.
- Iversen, P., Tammela, T.L.J., Vaage, S., Lukkarinen, O., Lodding, P., Bull-Njaa, T., Viitanen, J., Hoisaeter, P., Lundmo, P., Rasmussen, F., Johansson, J.-E., Persson, B.-E., Carroll, K., 2002. A Randomised Comparison of Bicalutamide ('Casodex') 150 mg versus Placebo as Immediate Therapy Either Alone or as Adjuvant to Standard Care for Early Non-Metastatic Prostate Cancer. First Report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 6. European Urology Volume 42, Issue 3, Pages 204–211.
- James, N.D., Sydes, M.R., Clarke, N.W., Mason, M.D., Dearnaley, D.P., Spears, M.R., Ritchie, A.W.S., Parker, C.C., Russell, J.M., Attard, G., De Bono, J., Cross, W., Jones, R.J., Thalmann, G., Amos, C., Matheson, D., Millman, R., Alzoueby, M., Beesley, S., Birtle, A.J., Brock, S., Cathomas, R., Chakraborti, P., Chowdhury, S., Cook, A., Elliott, T., Gale, J., Gibbs, S., Graham, J.D., Hetherington, J., Hughes, R., Laing, R., McKinna, F., McLaren, D.B., O'Sullivan, J.M., Parikh, O., Peedell, C., Protheroe, A., Robinson, A.J., Srihari, N., Srinivasan, R., Staffurth, J., Sundar, S., Tolan, S., Tsang, D., Wagstaff, J.,

- Parmar, M.K.B., 2016. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet* Volume 387, Issue 10024, Pages 1163–1177.
- Jansson, K.F., Akre, O., Garmo, H., Bill-Axelson, A., Adolfsson, J., Stattin, P., Bratt, O., 2012. Concordance of Tumor Differentiation Among Brothers with Prostate Cancer. *European Urology* Volume 62, Issue 4, Pages 656–661.
- Javidan, J., Wood, D.P., 2003. Clinical interpretation of the prostate biopsy. *Urologic Oncology – Seminars and Original Investigations* Volume 21, Issue 2, Pages 141–144.
- Jereczek-Fossa, B.A., Orecchia, R., 2007. Evidence-based radiation oncology: Definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* Volume 84, Issue 2, Pages 197–215
- Johns, L.E., Houlston, R.S., 2003. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU International* Volume 91, Issue 9, Pages 789–794.
- Joslyn, S.A., Konety, B.R., 2006. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* Volume 68, Issue 1, Pages 121–125.
- Kantoff, P.W., Higano, C.S., Shore, N.D., Berger, E.R., Small, E.J., Penson, D.F., Redfern, C.H., Ferrari, A.C., Dreicer, R., Sims, R.B., Xu, Y., Frohlich, M.W., Schellhammer, P.F., 2010. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine* Volume 363, Issue 5, Pages 411–422.
- Klotz, L., 2005. Active Surveillance for Prostate Cancer: For Whom? *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* Volume 23, Issue 32, 8165–8169.
- Klotz, L., Zhang, L., Lam, A., Nam, R., Mamedov, A., Loblaw, A., 2010. Clinical Results of Long-Term Follow-Up of a Large, Active Surveillance Cohort With Localized Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* Volume 28, Issue 1, Pages 126–131.
- Kuban, D.A., Tucker, S.L., Dong, L., Starkschall, G., Huang, E.H., Cheung, M.R., Lee, A.K., Pollack, A., 2008. Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics* Volume 70, Issue 1, Pages 67–74.
- Kupelian, P.A., Potters, L., Khuntia, D., Ciezki, J.P., Reddy, C.A., Reuther, A.M., Carlson, T.P., Klein, E.A., 2004. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥ 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics* Volume 58, Issue 1, Pages 25–33.
- Lawton, C.A., DeSilvio, M., Roach, M. 3rd, Uhl, V., Kirsch, R., Seider, M., Rotman, M., Jones, C., Asbell, S., Valicenti, R., Hahn, S., Thomas, C.R.J., 2007. 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. International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics Volume 69, Issues 3, Pages 646–655.

Lawton, C.A., Winter, K., Grignon, D., Pilepich, M. V, 2005. 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. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* Volume 23, Issue 4, Pages 800–807.

Lee, H.K., Adams, M.T., Shi, Q., Basillote, J., LaMonica, J., Miranda, L., Motta, J., 2010. Seed Implant Retention Score Predicts the Risk of Prolonged Urinary Retention After Prostate Brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics* Volume 76, Issue 5, Pages 1445–1449.

Leitzmann, M.F., Rohrmann, S., 2012. Risk factors for the onset of prostatic cancer: Age, location, and behavioral correlates. *The Journal of Clinical Epidemiology* Volume 2012, Issue 4, Pages 1–11

Liebig, C., Ayala, G., Wilks, J.A., Berger, D.H., Albo, D., 2009. Perineural invasion in cancer: A Review of the Literature. *Cancer* Volume 115, Issue 15, Pages 3379–3391

Lilja, H., Cronin, A.M., Dahlin, A., Manjer, J., Nilsson, P.M., Eastham, J.A., Bjartell, A.S., Scardino, P.T., Ulmert, D., Vickers, A.J., 2011. 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* Volume 117, Issue 6, Pages 1210–1219.

Lippman, S.M., Klein, E. a, Goodman, P.J., Lucia, M.S., Thompson, I.M., Ford, L.G., Parnes, H.L., Minasian, L.M., Gaziano, J.M., Hartline, J.A., Parsons, J.K., Bearden, J.D., Crawford, E.D., Goodman, G.E., Claudio, J., Winquist, E., Cook, E.D., Karp, D.D., Walther, P., Lieber, M.M., Kristal, A.R., Darke, A.K., Arnold, K.B., Ganz, P. A., Santella, R.M., Albanes, D., Taylor, P.R., Probstfield, J.L., Jagpal, T.J., Crowley, J.J., Meyskens, F.L., Baker, L.H., Coltman, C. a, 2009. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *The Journal of the American Medical Association* Volume 301, Issue 1, Pages 39–51.

Martinez, A.A., Demanes, D.J., Galalae, R., Vargas, C., Bertermann, H., Rodriguez, R., Gustafson, G., Altieri, G., Gonzalez, J., 2005. Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics* Volume 62, Issue 5, Pages 1322–1331.

Merrimen, J.L., Jones, G., Walker, D., Leung, C.S., Kapusta, L.R., Srigley, J.R., 2009. Multifocal High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia is a Significant Risk Factor for Prostatic Adenocarcinoma. *The Journal of Urology* Volume 182, Issue 2, Pages 485–490.

- Miller, D.C., Hafez, K.S., Stewart, A., Montie, J.E., Wei, J.T., 2003. Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging. An update from the National Cancer Data Base. *Cancer* Volume 98, Issue 6, Pages 1169–1178.
- Mistry, K., Cable, G., 2003. Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma. *The Journal of the American Board of Family Practice* Volume 16, Issue 2, Pages 95–101.
- Moreira, D.M., Fleshner, N.E., Freedland, S.J., 2015. Baseline Perineural Invasion is Associated with Shorter Time to Progression in Men with Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: Results from the REDEEM Study. *The Journal of Urology* Volume 194, Issue 5, Pages 1258–1263.
- Nair, B., Wilt, T., MacDonald, R., Rutks, I., 2001. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4., Art. No. CD003506.
 [Online im Internet.] URL:
<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003506/full>
 [Stand: 19.04.2018, 19:45].
- Nuttall, M., van der Meulen, J., Phillips, N., Sharpin, C., Gillatt, D., McIntosh, G., Emberton, M., 2004. A SYSTEMIC REVIEW AND CRITIQUE OF THE LITERATURE RELATING HOSPITAL OR SURGEON VOLUME TO HEALTH OUTCOMES FOR 3 UROLOGICAL CANCER PROCEDURES. *The Journal of Urology* Volume 172, Issue 6, Pages 2145–2152.
- Obek, C., Louis, P., Civantos, F., Soloway, M.S., 1999. COMPARISON OF DIGITAL RECTAL EXAMINATION AND BIOPSY RESULTS WITH THE RADICAL PROSTATECTOMY SPECIME. *The Journal of Urology* Volume 161, Issue 2, Pages 494-499.
- Okotie, O.T., Roehl, K.A., Han, M., Loeb, S., Gashti, S.N., Catalona, W.J., 2007. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology* Volume 70, Issue 6, Pages 1117–1120.
- Özcan, F., 2001. Correlation of Perineural Invasion on Radical Prostatectomy Specimens with Other Pathologic Prognostic Dactors and PSA Failure. *European Urology* Volume 40, Issue 3, Pages 308–312.
- Partin, A.W., Yoo, J., Carter, H.B., Pearson, J.D., Chan, D.W., Epstein, J.I., Walsh, P.C., 1993. The Use of Prostate Specific Antigen, Clinical Stage and Gleason Score to Predict Pathological Stage in Men with Localized Prostate Cancer. *The Journal of Urology* Volume 150, Issue 1, Pages 110–115.
- Partin, A.W., Kattan, M.W., Subong, E.N., Walsh, P.C., Wojno, K.J., Oesterling, J.E., Scardino, P.T., Pearson, J.D., 1997. Combination of Prostate-Specific Antigen, Clinical Stage, and Gleason Score to Predict Pathological Stage of Localized Prostate Cancer. A Multi-institutional Update. *The Journal of the American Medical Association* Volume 277, Issue 18, Pages 1445–1451.
- Pommier, P., Chabaud, S., Lagrange, J.L., Richaud, P., Lesaunier, F., Le Prise, E., Wagner, J.P., Meng, H.H., Beckendorf, V., Suchaud, J.P., Du Chatelard, P.M.P., Bernier, V., Voirin, N., Perol, D., Carrie, C., 2007. Is There a Role for Pelvic

Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Preliminary Results of GETUG-01. *Journal of Clinical Oncology* : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology Volume 25, Issue 34, Pages 5366–5373.

Potosky, A.L., Legler, J., Albertsen, P.C., Stanford, J.L., Gilliland, F.D., Hamilton, A.S., Eley, J.W., Stephenson, R.A., Harlan, L.C., 2000. Health Outcomes After Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: Results From the Prostate Cancer Outcomes Study. *Journal of the National Cancer Institute* Volume 92, Issue 19, Pages 1582–1592.

Pound, C.R., Partin, A.W., Eisenberger, M.A., Chan, D.W., Pearson, J.D., Walsh, P.C., 1999. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *The Journal of the American Medical Association* Volume 281, Issue 17, Pages 1591–1597.

Pound, C.R., Partin, A.W., Eisenberger, M.A., Chan, D.W., Pearson, J.D., Walsh, P.C., 1999. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *The Journal of Urology* Volume 162, Issue 4, Pages 1548.

R Core Team, 2015. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
[Online im Internet.] URL:
<http://www.R-project.org/>.
[Stand: 30.04.2018, 08:41].

Ramsay, C., Pickard, R., Robertson, C., Close, A., Vale, L., Armstrong, N., Barocas, D. A., Eden, C.G., Fraser, C., Gurung, T., Jenkinson, D., Jia, X., Lam, T.B., Mowatt, G., Neal, D.E., Robinson, M.C., Royle, J., Rushton, S.P., Sharma, P., Shirley, M.D., Soomro, N., 2012. Systematic Review and Economic Modelling of the Relative Clinical Benefit and Cost-Effectiveness of Laparoscopic Surgery and Robotic Surgery for Removal of the Prostate in Men with Localised Prostate Cancer. *Health Technology Assessment*, Volume 16, Issue 41, Pages 1–313.

Reeves, F., Hovens, C.M., Harewood, L., Battye, S., Peters, J.S., Costello, A.J., Corcoran, N.M., 2015. Does Perineural Invasion in a Radical Prostatectomy Specimen Predict Biochemical Recurrence in Men with Prostate Cancer? *Canadian Urological Association Journal* Volume 9, Issue 5–6, Pages E252–E255.

Richman, E.L., Kenfield, S. a, Stampfer, M.J., Giovannucci, E.L., Chan, J.M., 2011. Egg, Red Meat, and Poultry Intake and Risk of Lethal Prostate Cancer in the Prostate Specific Antigen-Era: Incidence and Survival. *Cancer Prevention Research* Volume 4, Issue 12, Pages 2110–2121

Roach, M., Hanks, G., Thames, H., Schellhammer, P., Shipley, W.U., Sokol, G.H., Sandler, H., 2006. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics* Volume 65, Issue 4, Pages 965–974.

Robert-Koch-Institut, 2017. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013 / 2014. Berlin. 11. Ausgabe, Pages 92–95.
[Online im Internet.] URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile
[Stand: 19.04.2018, 20:21]

Robert-Koch-Institut, 2016. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin. Pages 40–43.
[Online im Internet.] URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
[Stand: 19.04.2018, 20:30]

Roeloffzen, E.M.A., Monninkhof, E.M., Battermann, J.J., Van Roermund, J.G.H., Moerland, M.A., Van Vulpen, M., 2011. Acute Urinary Retention After I-125 Prostate Brachytherapy in Relation to Dose in Different Regions of the Prostate. International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics Volume 80, Issue 1, Pages 76–84.

Ryan, C.J., Smith, M.R., de Bono, J.S., Molina, A., Logothetis, C.J., de Souza, P., Fizazi, K., Mainwaring, P., Piulats, J.M., Ng, S., Carles, J., Mulders, P.F.A., Basch, E., Small, E.J., Saad, F., Schrijvers, D., Van Poppel, H., Mukherjee, S.D., Suttmann, H., Gerritsen, W.R., Flaig, T.W., George, D.J., Yu, E.Y., Efstathiou, E., Pantuck, A., Winquist, E., Higano, C.S., Taplin, M.-E., Park, Y., Kheoh, T., Griffin, T., Scher, H.I., Rathkopf, D.E., 2013. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. The New England Journal of Medicine Volume 368, Issue 2, Pages 138–148.

Sakr, W.A., Haas, G.P., Cassin, B.F., Pontes, J.E., Crissman, J.D., 1993. The Frequency of Carcinoma and Intraepithelial Neoplasia of the Prostate in Young Male Patients. The Journal of Urology Volume 150, Issue 2, Pages 379–385.

Scattoni, V., Picchio, M., Suardi, N., Messa, C., Freschi, M., Roscigno, M., Da Pozzo, L., Bocciardi, A., Rigatti, P., Fazio, F., 2007. Detection of Lymph-Node Metastases with Integrated [11C]Choline PET/CT in Patients with PSA Failure after Radical Retropubic Prostatectomy: Results Confirmed by Open Pelvic-Retroperitoneal Lymphadenectomy. European Urology Volume 52, Issue 2, Pages 423–429.

Schostak, M., Christoph, F., Schrader, M., Panick, M., Lingnau, A., Miller, K., 2005. Prostate biopsy - Practical Examination of the Adequacy of Chen's Virtual Strategy. Aktuelle Urologie Volume 36, Issue 2, Pages 149–153.

Schröder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L.J.J., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L.J., Recker, F., Páez, A.,

- Määttänen, L., Bangma, C.H., Aus, G., Carlsson, S., Villers, A., Rebillard, X., van der Kwast, T., Kujala, P.M., Blijenberg, B.G., Stenman, U.-H., Huber, A., Taari, K., Hakama, M., Moss, S.M., de Koning, H.J., Auvinen, A., 2012. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *The New England Journal of Medicine* Volume 366, Issue 11, Pages 981–990.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, K. H., 2015. PROMETHEUS Innere Organe: LernAtlas Anatomie, 4., überarbeitete und erweiterte Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart; New York
- Sabin, L. H. , Gospodarowicz M. K., Wittekind, C., 2009. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th Edition, Wiley-Blackwell, Hoboken, Pages 349–445.
- Stephenson, A.J., Kattan, M.W., Eastham, J.A., Bianco, F.J., Yossepowitch, O., Vickers, A.J., Klein, E.A., Wood, D.P., Scardino, P.T., 2009. Prostate Cancer-Specific Mortality After Radical Prostatectomy for Patients Treated in the Prostate-Specific Antigen Era. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* Volume 27, Issue 26, Pages 4300–4305.
- Stephenson, A.J., Kattan, M.W., Eastham, J. a, Dotan, Z. a, Bianco, F.J., Lilja, H., Scardino, P.T., 2006. Defining Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Proposal for a Standardized Definition. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* Volume 24, Issue 24, Pages 3973–3978.
- Sweeney, C.J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D.F., Eisenberger, M., Wong, Y.-N., Hahn, N., Kohli, M., Cooney, M.M., Dreicer, R., Vogelzang, N.J., Picus, J., Shevrin, D., Hussain, M., Garcia, J.A., DiPaola, R.S., 2015. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine* Volume 373, Issue 8, Pages 737–746.
- Tannock, I.F., de Wit, R., Berry, W.R., Horti, J., Pluzanska, A., Chi, K.N., Oudard, S., Théodore, C., James, N.D., Turesson, I., Rosenthal, M.A., Eisenberger, M.A., 2004. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine* Volume 351, Issue 15, Pages 1502–1512.
- Thompson, I., Thrasher, J.B., Aus, G., Burnett, A.L., Canby-Hagino, E.D., Cookson, M.S., D'Amico, A. V., Dmochowski, R.R., Eton, D.T., Forman, J.D., Goldenberg, S.L., Hernandez, J., Higano, C.S., Kraus, S.R., Moul, J.W., Tangen, C.M., 2007. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. *The Journal of Urology* Volume 177, Issue 6, Pages 2106–2131.
- Thompson, I.M., Tangen, C.M., Paradelo, J., Lucia, M.S., Miller, G., Troyer, D., Messing, E., Forman, J., Chin, J., Swanson, G., Canby-Hagino, E., Crawford, E.D., 2009. Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial. *The Journal of Urology* Volume 181, Issue 956–962.
- Thompson, I.M., Tangen, C.M., Paradelo, J., Lucia, M.S., Miller, G., Troyer, D.,

- Messing, E., Forman, J., Chin, J., Swanson, G., Canby-Hagino, E., Crawford, E.D., 2006. Adjuvant Radiotherapy for Pathologically Advanced Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of the American Medical Association* Volume 296, Issue 19, Pages 2329–2335.
- Tooher, R., Swindle, P., Woo, H., Miller, J., Maddern, G., 2006. Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review of Comparative Studies. *The Journal of Urology* Volume 175, Issue 6, Pages 2011–2017.
- True, L.D., 1994. Surgical Pathology Examination of the Prostate Gland: Practice Survey by American Society of Clinical Pathologists. *American Journal of Clinical Pathology* Volume 102, Issue 5, Pages 572–579.
- Vickers, A.J., Elkin, E.B., 2006. Decision Curve Analysis: A Novel Method for Evaluating Prediction Models. *Medical Decision Making* Volume 26, Issue 6, Pages 565–574.
- Welsch, U., Deller, T., Elsberger, S., 2010. Lehrbuch Histologie / Welsch. Unter Mitarbeit von Thomas Deller. 3. Auflage, Elsevier, Urban & Fischer, München.
- Wilt, T.J., Brawer, M.K., Jones, K.M., Barry, M.J., Aronson, W.J., Fox, S., Gingrich, J.R., Wei, J.T., Gilhooly, P., Grob, B.M., Nsouli, I., Iyer, P., Cartagena, R., Snider, G., Roehrborn, C., Sharifi, R., Blank, W., Pandya, P., Andriole, G.L., Culkin, D., Wheeler, T., 2012. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* Volume 367, Issue 3, Pages 203–213.
- Wirth, M., Weißbach, L., Ackermann, R., Alberti, W., Albrecht, C., Wolff, J., Wörmann, B., 2009. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Therapie 1–620.
- Zeegers, M.P., Jellema, A., Ostrer, H., 2003. Empiric Risk of Prostate Carcinoma for Relatives of Patients with Prostate Carcinoma: A Meta-Analysis. *Cancer* Volume 97, Issue 8, Pages 1894–1903.
- Zietman, A.L., Bae, K., Slater, J.D., Shipley, W.U., Efstathiou, J.A., Coen, J.J., Bush, D.A., Lunt, M., Spiegel, D.Y., Skowronski, R., Rodney Jabola, B., Rossi, C.J., 2010. Randomized Trial Comparing Conventional-Dose With High-Dose Conformal Radiation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results From Proton Radiation Oncology Group/American College Of Radiology 95-09. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* Volume 28, Issue 7, Pages 1106–1111.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gleason-Score (Helpap and Egevad 2006)	9
Tabelle 2: TNM-Einteilung des Prostatakarzinoms (Sabin et al. 2010).....	11
Tabelle 3: Richtwerte des PSA (Wirth et al. 2009).....	14
Tabelle 4: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms (Sabin et al. 2010)	16
Tabelle 5: Risikoklassifikation nach D'Amico (Cooperberg et al. 2005b)	16
Tabelle 6: Favorable Eigenschaften für active surveillance (Klotz 2005, Bastian et al. 2009)	23
Tabelle 7: Demographische Eigenschaften der Studienpopulation	31
Tabelle 8: Multivariable Analyse	32
Tabelle 9: Multivariable Cox-Regressions-Analyse für das BCR-freie Überleben nach radikaler Prostatektomie.....	35

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Anatomie der Prostata (Schünke et al. 2015).....	7
Abbildung 2: Gleason-Score (Gleason 1966)	10
Abbildung 3: Decision curve Analyse für die Netto Reduktion der Interventionen zur Vorhersage einer extrakapsulären Ausbreitung (A), einen positiven Resektionsrand (B), Samenblaseninfiltration (C), und Lymphknotenbefall (D).....	33
Abbildung 4: Kaplan-Meier Progressionsfreies Überlebenskurve stratifiziert bei Anwesenheit oder Abwesenheit von PNI.....	34
Abbildung 5: Decisioncurve Analyse der Netto Reduktion an Interventionen zur Vorhersage des BCR-freien Überlebens bei pT2 (A) und pT3 (B) Tumoren.....	35

10. Danksagung

Mein Dank geht an Herrn Prof. Dr. Schlomm für das freundliche Überlassen des Themas, ebenso danke ich Herrn Dr. Tennstedt, dass er stets geduldig für Fragen zur Verfügung stand und zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Ein großer Dank geht aber auch an meine Eltern, meinen Bruder und Freunde, die mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern mich stets aufbauten und einen essentiellen Bestandteil in der Erstellung meiner Doktorarbeit leisteten.

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12. Eidestattliche 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.

Unterschrift: