

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martiniklinik am UKE GmbH

Privates Prostatakarzinomzentrum in Hamburg

Direktoren

Prof. Dr. med. Hartwig Huland

Prof. Dr. med. Markus Graefen

Prof. Dr. med. Hans Heinzer

Eine Analyse und Vergleich der Kosten innerhalb der Therapien zwischen dem lokal begrenzten und fortgeschrittenen Prostatakarzinom.

Dissertation

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

vorgelegt von:

Rasmus Schneider
aus Hamburg

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
15.01.2021**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prof. Dr. Hans-Helmut König**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
Prof. Dr. Markus Graefen**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1 Einleitung.....	5
1.1 Prostatakarzinom.....	6
1.1.1 Epidemiologie	6
1.1.2 Ätiologie.....	7
1.1.2.1 Ernährung und Umweltfaktoren	7
1.1.3 Genetik	8
1.1.4 Klinik	8
1.1.5 Diagnostik	8
1.1.5.1 PSA Wert	9
1.1.5.2 Prostatastanzbiopsie.....	10
1.1.6 Pathologie.....	11
1.1.6.1 Tumorstadium nach TNM	12
1.1.6.2 Gleason	13
1.1.7 Staging	14
1.1.8 Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms.....	15
1.1.8.1 Active Surveillance.....	15
1.1.8.2 Radikale Prostatektomie	16
1.1.8.3 Radiatio.....	17
1.1.9 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms.....	18
1.1.9.1 Antiandrogene Therapie	18
1.1.9.2 Chemotherapie	19
1.1.9.3 CYP-17-Inhibitor	19
1.1.9.4 Enzalutamid	20
1.1.9.5 Intravenöse Radionuklide	20
1.1.9.6 Watchful-Waiting.....	20
1.1.10 Prognose.....	21
1.1.11 Volkswirtschaftliche Bedeutung	22
1.1.12 Studienlage.....	23
1.2 Fragestellung.....	24
2 Material und Methoden.....	25
2.1 Patienten.....	25
2.2 Statistik.....	25

2.3	Preise und Kosten.....	26
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Patientenkollektiv.....	27
3.2	Einflussgrößen	28
3.3	Therapiekosten	31
3.4	Therapiekostenentwicklung	32
3.5	Multivariable Analyse der Prädiktoren nach 5 Jahren	33
4	Diskussion.....	35
4.1	Methodik	36
4.2	Einflussgrößen	36
4.3	Studienlage im Vergleich.....	38
4.4	Limitationen der Studie.....	39
5	Zusammenfassung (und Ausblick)	40
6	Abstract.....	41
7	Abkürzungsverzeichnis.....	42
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	43
9	Literaturverzeichnis	44
10	Danksagung.....	51
11	Eidesstattliche Erklärung	53

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland eines der häufigsten bösartigen Erkrankungen des Mannes. Aufgrund der hohen Inzidenz des Prostatakarzinoms ist es wichtig, auch die möglichen volkswirtschaftlichen Bedeutungen der Therapien und der dadurch entstehenden Kosten der Erkrankung zu analysieren.

Der mögliche Nutzen des PSA-Wertes zum Prostatakarzinomscreening ist ein viel diskutiertes Thema nicht nur in Deutschland. Ein frühzeitiges Diagnostizieren des Tumors steht einer möglichen Übertherapie des Tumors entgegen. Aufgrund der Abnahme der bezahlten PSA-Vorsorgeuntersuchung des Prostatakarzinoms durch die Krankenkassen ist mit einer möglichen Zunahme der Anzahl fortgeschrittenerer Tumore zu rechnen.

Ein möglicher Vorteil des Screenings ist eine frühzeitige Sicherung des Tumors in einem lokal begrenzten Zustand. Es ist anzunehmen, dass ein spät diagnostizierter Tumor höhere Kosten in den Therapien verursacht als ein frühzeitig diagnostiziertes Tumorgeschehen.

Zweck dieser Arbeit ist deshalb eine Gegenüberstellung der Therapien und Kosten des begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

1.1 Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die häufigste bösartige Tumorerkrankung des Mannes. Im Jahr 2014 gab es knapp 60000 Neuerkrankungen (Robert Koch Institut 2014). Es steht an dritter Stelle der karzinombedingten Mortalität mit knapp 14000 Sterbefällen im Jahre 2014. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren und das mittlere Sterbealter bei 78 Jahren. Die 5 bzw. 10 Jahresüberlebensrate liegt bei 91% bzw. 90%. (Robert Koch Institut 2014) Die Zahl der Neuerkrankungen stieg kontinuierlich für 20 Jahre bis 2003 an, stagnierte und zeigte sich ab dem Jahr 2011 erstmals rückläufig. Als möglichen Grund hierfür, sieht das Robert Koch Institut die rückläufige Tendenz der PSA-Vorsorgeuntersuchungen in Deutschland (Robert Koch Institut 2014).

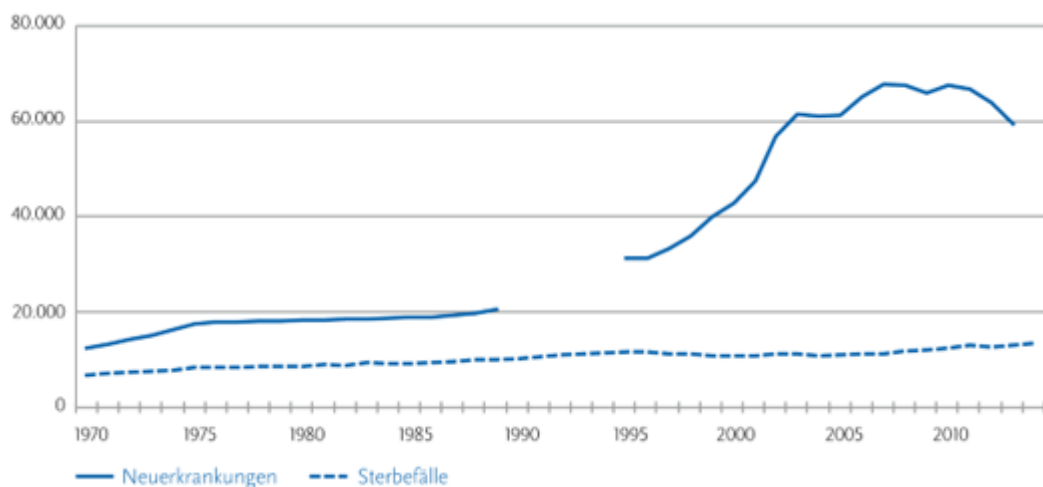


Abbildung 1 Absolute Zahl von Neuerkrankungen und Sterbefällen an Prostatakrebs (Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Statistisches Bundesamt)

In der Inzidenz bestehen deutliche regionale Unterschiede. So liegt diese in der afroamerikanischen Bevölkerung der USA bei 170/100000 und bei der weißen Bevölkerung bei 110/100000 Einwohnern. Innerhalb Europas gibt es ein Nord-Süd-Gefälle. Während in Deutschland die Inzidenz bei ca. 110/100000 liegt, ist diese z.B. in Spanien bei 36/100000 und in Schweden 175/100000 Einwohnern (Manski Ausgabe 2017; Ferlay et al. 2018). Den genauen Grund dieser unterschiedlichen Inzidenzen sind noch nicht gänzlich geklärt.

Das Prostatakarzinom ist eine Tumorerkrankung des alten Mannes. Das

Erkrankungsrisiko steigt mit wachsendem Lebensalter an. So liegt bei 60-jährigen Männern die Inzidenz bei ca. 50/100000 und im Alter zwischen 75 bis 85 Jahren bei mehr als 400/100000 Einwohnern.

Das Risiko im Laufe des Lebens an einem Prostatakarzinom zu erkranken liegt bei der männlichen Bevölkerung innerhalb Deutschlands bei ca. 40%. Insgesamt erkranken jedoch nur etwa 10% der männlichen Bevölkerung und nur 3 % der betroffenen Männer versterben an dem Karzinom. Umgekehrt bedeutet dies, dass 90% der diagnostizierten Karzinome nicht zum Tode führen. (Manski Ausgabe 2017; Ferlay et al. 2018)

1.1.2 Ätiologie

Die genauen Zusammenhänge der Entstehung des Prostatakarzinoms sind immer noch Inhalt der Forschung. Es gibt verschiedene Risikofaktoren, die mit der Entstehung eines Prostatakarzinoms assoziiert werden.

1.1.2.1 Ernährung und Umweltfaktoren

So ist davon auszugehen, dass Umweltfaktoren die Inzidenz beeinflussen.

Es gibt zahlreiche Untersuchungen bezüglich eines Zusammenhangs der Ernährung und der Entstehung eines Prostatakarzinoms. Neben einer generellen Krebsprävention durch gesunde Ernährung und körperlicher Aktivität (Kushi et al. 2006), gelten spezielle Umweltfaktoren als prostatakrebsfördernd. So konnte beobachtet werden, dass eine arsenhaltige Nahrung die Inzidenz des Prostatakarzinoms in der Bevölkerung Argentiniens steigert (Román et al. 2018). Ebenfalls konnte ein erhöhtes Risiko in der Bevölkerung mit gesteigerter Ernährung durch gesättigte Fettsäuren und rotem Fleisch gegenüber einer Bevölkerung mit weniger Einnahme der genannten Stoffe festgestellt werden (Ma und Chapman 2009; Michaud et al. 2001). Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die Beobachtung der asiatischen Bevölkerung, welche in die USA migrierten. Hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinom nach Anpassung an die westliche Ernährung (Whittemore et al. 1995).

Eine weitere Untersuchung äußert einen Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und dem Auftreten von aggressiveren (high-grade) Tumoren bei Diagnosestellungen (Peisch et al. 2017).

Positive Einflüsse in Bezug auf Risikoreduktion zeigte eine Studie in der japanischen

Bevölkerung in Tokyo. Hier zeigte die Bevölkerung mit vermehrter Konsum von grünem Tee ein vermindertes Risiko an Prostatakarzinom zu erkranken (Kurahashi et al. 2008).

1.1.3 Genetik

Es gibt Unterschiede in den Erkrankungsraten zwischen verschiedenen Ethnien, welches folglich auf eine genetische Disposition schließen lässt.

Von einer hereditären Form des Prostatakarzinom spricht man ab drei betroffenen Angehörigen oder zwei Betroffenen unter dem Alter von 55 Jahren. 30-40% der Krebspatienten, welche zum Zeitpunkt der Diagnose unter 55 Jahre alt sind, haben eine familiäre Vorbelastung.

Insgesamt liegt die Anzahl der hereditären Form bei 9% der Prostatakarzinome (Bratt 2002). Je nach Anzahl der erkrankten Verwandten, kann das Risiko eines Mannes an Prostatakarzinom zu erkranken bis zu 11% ansteigen (Bratt 2002).

1.1.4 Klinik

Das Prostatakarzinom zeigt keine eindeutigen Frühsymptome. Am Häufigsten wird das Karzinom durch die Vorsorgeuntersuchung mittels digital rektaler Untersuchung (DRU) und/oder unklarer PSA-Werterhöhung (s.u.) Entdeckt. Im fortgeschrittenen Zustand können verschiedene Symptome vorkommen. Hierzu zählen Makrohämaturie durch eine Neovaskularisierung, ein Harnverhalt bedingt durch das Wachstum des Tumors, lokale Schmerzen, aber auch Flankenschmerz durch Harnstau und Knochenschmerz bei össärer Metastasierung. Des Weiteren kann sich der Tumor durch Impotenz bei Infiltration der Nervenbahnen demaskieren (Manski Ausgabe 2017).

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnose des Prostatakarzinoms erfolgt meist während der urologischen Vorsorgeuntersuchung. Diese sollte jährlich ab dem 45. Lebensjahr durchgeführt werden und bei Risikopatienten (familiäre Vorbelastung s.o.) ca. 5 Jahre früher erfolgen (DGU 2018). Die DRU ist eine schonende und schnell durchzuführende Untersuchung und weist eine Spezifität von 94% und einen negativen prädiktiven Wert von 99% vor (DGU 2018). Vergleicht man DRU und PSA alleine, zeigt sich die PSA-Kontrolle mit

einer Detektionsrate von 82% im Vergleich zur DRU mit 55% überlegen (Catalona et al. 2017).

Die Kombination durch DRU und PSA-Bestimmung kann die Spezifität der Erkennungsraten des Prostatakarzinoms signifikant erhöhen und stellt folglich den Goldstandard der Vorsorgeuntersuchung dar (Mistry und Cable 2003; DGU 2018). Laut der aktuellen S3-Leitlinie ist die Vorsorgeuntersuchung als Auffällig zu werten, wenn entweder ein karzinomverdächtiges Ergebnis in der DRU, ein PSA-Wert von über 4ng/ml bei der erstmaligen Kontrolle oder ein PSA-Anstieg (s.u.) diagnostiziert worden ist (DGU 2018). Sollten die Untersuchungen mehrere Jahre ohne pathologische Befunde bleiben, können die Intervalle individuell und je nach Ausgangswert des PSA von jährlich auf bis zu alle 4 Jahre verlängert werden (DGU 2018).

Im transrektalem Ultraschall (TRUS) kann die Prostata bildmorphologisch beurteilt werden. Bezüglich einer Karzinomerkennung dienen mehrere Kriterien als auffällig. Hierzu zählen verstärkt durchblutete Areale in der Doppler-Sonographie, unregelmäßige Begrenzungen innerhalb der Prostata, noduläre Auffälligkeiten und Ausdehnung der Auffälligkeiten an die Außenseite der peripheren Zone (Lee et al. 2009). Des Weiteren hilft der TRUS zur Volumenbestimmung der Prostata selbst und somit zur Einschätzung des PSA-Wertes. Da auch die benignen Prostatazellen PSA exprimieren, kann bei einem größeren Prostatavolumen der PSA-Wert ansteigen (DeMarzo et al. 2003).

1.1.5.1 PSA Wert

Die PSA-Diagnostik ist elementarer Bestandteil der Prostatakarzinomdiagnostik. Im Laufe der letzten Jahre änderten sich diesbezüglich die Empfehlungen zur Screening- und Vorsorgeuntersuchung mehrfach. Einer der Gründe hierfür liegt in einer möglichen Gefahr der Übertherapie. So zeigten mehrere Studien, dass durch das Screening der männlichen Bevölkerung zwar eine Vielzahl an Karzinomen detektiert und dadurch therapiert wurden, jedoch viele Karzinome im Nachhinein als nicht therapiebedürftig eingestuft wurden (Schröder et al. 2014).

So zeigte sich in einer europäischen Screening-Studie der Prozentsatz der Übertherapie nach 9 Jahren bei knapp 54% (Schröder et al. 2014). Erschwert wird die Interpretation der Aussagen der Studien durch die unterschiedlichen gewählten PSA-Grenzwerte. Aufgrund der oben genannten Schwierigkeiten bei der korrekten Interpretation des PSA-Wertes, beinhaltet die heutige S3-Leitlinie mehrere PSA-relevante Faktoren. So gibt es altersabhängige Grenzwerte, eine PSA-Velocity und das freie PSA. Die PSA-

Velocity beschreibt die Veränderung bzw. Steigerung eines PSA-Wertes innerhalb eines Jahres. Laut aktuellen Studien sind Werte ab 0,35 bis 0,75 ng/ml abklärungsbedürftig und karzinomverdächtig (Carter et al. 1992; Berger et al. 2007).

Ein weiterer PSA-Wert zur Beurteilung und weiteren Hilfestellung stellt der freie PSA Wert dar. Da mit der gutartigen Prostatavergrößerung ein erhöhter freier PSA-Anteil einhergeht, sind freie PSA Anteile unter 20% (abhängig vom Messverfahren) eher als verdächtig zu werten (Manski Ausgabe 2017; Partin et al. 1996).

1.1.5.2 Prostatastanzbiopsie

Die Prostatastanzbiopsie ist der Goldstandard zur histologischen Sicherung eines Prostatakarzinoms. Eine Prostatastanzbiopsie ist laut der S3-Leitlinie indiziert bei:

- auffälliger DRU-Untersuchung (s.o)
- wiederholt ansteigendem PSA (s.o.)
- einem Auffälligem PIRADS-Score von ≥ 3

Während der Stanzbiopsie sollten TRUS gesteuert ca. 10-12 randomisierte Stenzen aus der Prostata entnommen werden. Üblicherweise werden hier ca. 5-6 Stenzen pro Seite aus der peripheren Zone der Prostata entnommen. Anschließend werden diese durch den Pathologen histologisch aufgearbeitet und in die Gleason-Graduierung (s.u.) eingeteilt. Wird in dem histologischen Material der Biopsie kein Karzinom nachgewiesen, es jedoch weiterhin nach oben genannten Kriterien ein Karzinomverdacht besteht, sollte innerhalb von 6-12 Monaten eine erneute Re-Biopsie erfolgen (DGU 2018). Dies kann durch eine spezielle multiparametrische Magnetresonanztomographie (MRT) ergänzt werden. Multiparametrisch bedeutet, dass sich die Untersuchung aus drei unterschiedlichen MR-Sequenzen zusammensetzt:

1. T2-gewichtete MR-Sequenzen (T2w) zur Beurteilung der Morphologie
2. Diffusionsgewichtete MR-Sequenzen (DWI) zur Visualisierung von Arealen mit erhöhter Zelldichte
3. Dynamische kontrastmittelgehobene MR-Sequenzen („dynamic contrast enhanced“-MRI, DCE) zur Visualisierung von Regionen mit vermehrter Gewebedurchblutung/Tumorneovaskularisation (Schlemmer 2017)

Dieses Verfahren dient der Lokalisation und Einschätzung des intraprostatatischen Tumorwachstums. Die auffälligen Befunde dieser Untersuchungstechnik werden anschließend in einer PI-RADS (Tabelle 3) Klassifikation eingeordnet. Diese

Klassifikation wird meist durch die Radiologen durchgeführt und gibt eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit über das Vorliegen eines Karzinoms von 1 (sehr unwahrscheinlich) bis 5 (sehr wahrscheinlich) (Barentsz et al. 2015). Generell ist die Chance eines Vorliegen eines Karzinoms bei einem Score unter 3 als eher gering einzustufen (Barentsz et al. 2015). Zeigen sich nun in dem durchgeführten MRT auffällige PI-RADS-Läsionen, können diese gezielt angesteuert und punktiert werden. Führt man die Verfahren der TRUS-Biopsie und die MRT-Biopsie zu einer sogenannten MRT-TRUS-Fusionsbiopsie zusammen, erhält man die verlässlichste Aussagekraft (Filson et al. 2016).

PI-RADS Score	Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms in %
1	Sehr unwahrscheinlich
2	Unwahrscheinlich
3	Fragwürdig, unklarer Befund (15%)
4	Wahrscheinlich (27%), Läsion < 1,5 cm
5	Sehr wahrscheinlich (88%), Läsion > 1,5 cm

Tabelle 1 PI-RADS Klassifikation (Steiger und Thoeny 2016)

1.1.6 Pathologie

Etwa 97% der Karzinome der Prostata sind Adenokarzinome. Das typische Wachstumsmuster dieses Karzinoms liegt zu 85% multifokal in der peripheren Zone der Prostata (Manski Ausgabe 2017). Aufgrund der anatomischen Verhältnisse ist das extraprostatatische Wachstum gehäuft apikal oder posterolateral angesiedelt und ist der Tatsache geschuldet, dass an diesen Stellen keine eindeutige anatomische Prostatakapsel vorliegt und dem Tumor so eine Ausbreitung ins Nachbargewebe erleichtert wird (Manski Ausgabe 2017).

Abseits des Adenokarzinoms gibt es noch weitere seltenere Subtypen des Prostatakarzinoms. Das kleinzellige Prostatakarzinom ist ein hoch aggressiver Tumor, welcher oft in Kombination mit dem Adenokarzinom vorkommt. Häufig liegt eine neuroendokrine Differenzierung vor, welches bedeutet, dass die Zellen nicht das typische PSA exprimieren, sondern spezielle Marker wie Synaptophysin und

Chromogranin-A ausschütten (Parimi et al. 2014).

Weitere Subtypen können das Plattenepithelkarzinom, das muzinöse Adenokarzinom, das Urothelkarzinom oder sehr seltene Sarkome sein. Zur Unterscheidung dieser verschiedenen Subtypen kommen immunologische Untersuchungen wie z.B.

Androgenrezeptor, p63, PSA, Chromogranin und Syntaptophysin zum Einsatz (Manski Ausgabe 2017; Parimi et al. 2014).

1.1.6.1 Tumorstadium nach TNM

Die lokalen Ausbreitungsmuster des Prostatakarzinoms werden nach der TNM (UICC2010) Klassifikation eingeteilt. Wie auch bei den meisten Tumorarten besteht die Klassifikation aus dem lokalen Ausbreitungsmuster T, der eventuellen Lymphknotenmetastasen N und der Fernmetastasen M. Die genaue Definition der Stadien ist in der Tabelle 2 erklärt.

T1	<p>Nicht tastbarer Tumor</p> <ul style="list-style-type: none">• T1a Prostatakarzinom in weniger als 5% der Resektionsspäne nach TURP• T1b Prostatakarzinom in mehr als 5% der Resektionsspäne nach TURP• T1c Prostatakarzinom in Stanzbiopsie bei nicht tastbarem Tumor
T2	<p>Tastbarer (auf die Prostata beschränkter) Tumor</p> <ul style="list-style-type: none">• T2a Befall von weniger als 50% eines Seitenlappens• T2b Befall von mehr als 50% eines Seitenlappens• T2c in beiden Seitenlappen vorkommender Tumor
T3	<p>Tumor durchbricht die Prostatakapsel</p> <ul style="list-style-type: none">• T3a Durchbruch des Tumors durch die Prostatakapsel oder mikroskopische Infiltration des Harnblasenhalses• T3b Samenblaseninfiltration

T4	Tumor ist fixiert oder infiltrierte Nachbarorgane: Harnblase, Rektum, Schließmuskel oder Beckenwand.
N	Lymphknotenbefall <ul style="list-style-type: none"> • N0 kein Lymphknotenbefall • N1 regionärer Lymphknotenbefall
M	Vorliegen von Metastasen <ul style="list-style-type: none"> • M0 Keine Fernmetastasen • M1a Nachweis von extraregionären Lymphknotenmetastasen • M1b Knochenmetastasen • M1c weitere Fernmetastasen

Tabelle 2 TNM Prostatakarzinom nach UICC 2017

1.1.6.2 Gleason

Zur Beurteilung der Drüsenarchitektur der Zellen werden diese beim Prostatakarzinom durch den Gleason-Grad 1-5 beschrieben (s. Tabelle 4). Grad 1 beschreibt hier eine minimale Veränderung der Prostatazellen und bei Grad 5 ist keine klare Drüsenformation mehr zu erkennen. Die genauen Kriterien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Bei der Beurteilung eines Prostatapräparates wird dann anhand der Gleason-Graduierung ein Gleason Score errechnet. Bei der Graduierung einer Stanzbiopsie der Prostata wird der vorherrschende und der am schlechtesten differenzierte Gleason-Grad zusammengerechnet. Wird ein Prostatektomiepräparat beurteilt, wird der vorherrschende und der zweithäufigste Gleason-Grad angegeben. So ergibt sich anschließend eine Gleason-Summe von minimal 2 (1+1) bis maximal 10 (5+5). Um das Prostatakarzinom mit anderen Tumoren zu vergleichen wurde eine übertragbare Graduierung erschaffen (Tabelle 2) (Epstein et al. 2017)

Gleason-Score	Graduierung
2-6	1
7 a (3+4)	2

7 b (4+3)	3
8	4
9-10	5

Tabelle 3 Graduierung

Gleason	Histologische Kriterien
1-2	Umschriebene Knoten von dicht gepackten, aber scharf begrenzten mittelgroßen Drüsen, rundlich bis oval, von mittlerer Größe (größere Drüsen als in Grad 3). Keine Invasion in das Stroma. Mit aktuellen Methoden der Immunhistochemie wird Grad 1–2 sehr selten zugewiesen.
3	Diskrete Drüseneinheiten; kleinere Drüsen als in Grad 1 und 2. Tumorzellinfiltrate in das Stroma und in nicht neoplastischen Drüsen. Deutliche Variationen in Größe und Form, mitunter umschriebene kleinste kribriiforme Tumorknoten.
4	Fusionierte mikroazinäre Drüsen; wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeten Drüsenlichtungen, oft hypernephroides Muster. Die Tumorzellinfiltrate sind unscharf begrenzt, oft große kribriiforme Drüsen.
5	Keine klare Drüsenformationen, stattdessen solide Epithelstränge oder Komplexe oder Einzelzellen. Zentrale Drüsennekrosen, entsprechend einem Komedokarzinom, umgeben von papillären, kribriiformen oder soliden Tumormassen

Tabelle 4 Gleason-Score nach ISUP (Epstein et al. 2017)

1.1.7 Staging

Bevor eine Therapieentscheidung getroffen werden kann, ist es wichtig möglichst genau über den Zustand und dem Ausbreitungsgrad des Tumors Bescheid zu wissen. Hierzu zählt die histologische Einschätzung (Grading und Gleason), der Tumormarker (PSA) und die genaue Ausbreitung (stadienabhängig s.u.) durch eine Umfelddiagnostik.

Abhängig dieser Untersuchung, kann nun der Tumor in verschiedenen Risikogruppen eingeteilt werden. Ein niedriges Risiko nach D`Amico liegt beim Vorliegen eines PSA-Wertes von unter 10 ng/ml, einem Gleason-Score von 6 und einer cT-Kategorie von 1c oder 2a vor. Ein Tumor mit einem PSA von 10-20 ng/ml, einem Gleason-Score von 7 oder einer cT Kategorie von 2b wird als intermediär eingestuft und ab einem PSA von über 20 ng/ml, einem Gleason-Score von ≥ 8 oder ab einer cT Kategorie von 2c, spricht man von einem Hochrisiko-Patienten nach D`Amico (DGU 2018). Liegt eine niedrig Risikokonstellation vor, so ist aufgrund der geringen Metastasierungswahrscheinlichkeit (< 2% Knochenmetastasen) des Tumors keine weitere bildmorphologische Diagnostik

(Computertomographie und Skelettszintigraphie) nötig (Abuzallouf et al. 2004; DGU 2018). In der intermediären Risikogruppe, wird ebenfalls keine generelle Empfehlung zur Computertomographie oder MRT des Beckens ausgesprochen (DGU 2018). Bei Patienten mit einem Hochrisiko-Tumor wird prätherapeutisch zur weiteren Beurteilung eine Computertomographie oder MRT des Abdomens empfohlen (DGU 2018). Aufgrund des ossären Metastasierungsmusters des Prostatakarzinoms, sollte bei folgenden Parametern eine Skelettszintigraphie erwogen werden:

- PSA-Wert über 10 ng/ml (> 6% Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von Knochenmetastasen (Abuzallouf et al. 2004))
- cT3 oder cT4 Konstellation
- Gleason-Score von > 7
- Knochenschmerzen oder unklarer Anstieg der alkalischen Phosphatase (kann unter anderem für einen erhöhten Knochenstoffwechsel und somit auf eine ossäre Metastasierung Hinweisen)

Liegt einer dieser oben genannten Parameter vor, ist eine Skelettszintigraphie im Rahmen des Primärstaging empfohlen (DGU 2018).

1.1.8 Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms

In der Therapie des Prostatakarzinoms liegen mehrere Pfade abhängig der Ausbreitung des Tumors vor. Es kann zwischen dem organbegrenzenden Prostatakarzinom, dem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und dem primär metastasierten Prostatakarzinom unterschieden werden.

In der Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms stehen zahlreiche Möglichkeiten einer kurativen Therapie zur Verfügung. Zur Auswahl stehen generell die operative Therapie, die Strahlentherapie oder die aktive Überwachung „Active Surveillance“. Wichtig zur Abwägung der richtigen Therapie ist die gründliche Aufklärung der einzelnen Verfahren sowie die Evaluation und Risikostratifizierung des individuellen Patienten. Das Lebensalter, die Komorbiditäten sowie der generelle Habitus des Patienten sind maßgeblich richtungsweisend.

1.1.8.1 Active Surveillance

Die Active Surveillance beschreibt eine aktive Überwachung des Tumors. Indiziert ist dieses Therapiekonzept bei Patienten mit einem PSA-Wert unter 10 ng/ml, Gleason-

Score ≤ 6 , cT1 und cT2a, nachgewiesener Tumorbefall in ≤ 2 Stanzbiopsien bei korrekter Entnahme von 10-12 Stanzbiopsie mit $\leq 50\%$ Tumornachweis innerhalb der positiven Stenzen (DGU 2018). Zu Grunde liegen Studien die gezeigt haben, dass das Risiko innerhalb der nächsten 10 Jahre an diesem Tumor zu versterben sehr gering ($<2\%$) und nahezu gleich ist, im Vergleich der operativen Therapie (Wilt et al. 2017). Innerhalb der Active Surveillance Therapie wird der Tumor in den ersten beiden Jahren durch PSA-Kontrollen und DRU alle 3 Monate gemonitort. Sollte sich der PSA stabil zeigen, können die Intervalle anschließend auf alle 6 Monate erweitert werden. Ein Re-Biopsie sollte alle 12 Monate erfolgen, um ein Voranschreiten des Tumors nicht zu übersehen (DGU 2018). Zeigt sich in den Untersuchungen ein Voranschreiten des Tumors außerhalb der oben genannten Kriterien, sollte dem Patienten ein Therapiewechsel nahegelegt werden.

1.1.8.2 Radikale Prostatektomie

Die kurative operative Therapie erfolgt durch eine radikale Prostatektomie (RP). Dieses Vorgehen ist bei dem lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine der primären Therapieoptionen. In randomisierten Studien zeigte sich die kurative radikale Prostatektomie bezüglich Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer konservativen Therapie statistisch signifikant überlegen (Bill-Axelsson et al. 2005). Die Prostatektomie kann in unterschiedlichen operativen Techniken durchgeführt werden. Zu Unterscheiden gibt es primär die offenen Prostatektomien (retropubisch und perineal) und die minimal invasiven Verfahren (laparoskopisch und robotisch-assistiert laparoskopisch). Vergleicht man die unterschiedlichen Verfahren mit einander, zeigen sich Unterschiede in den Komplikationsraten, nicht aber im tumorösen Outcome wie Mortalität oder Progressionsfreiheit (Nuttall et al. 2004).

Unabhängig der operativen Techniken ist es das Ziel, die gesamte Prostata en bloc mit beiden Samenblasen zu entfernen. Einen wichtigen Stellenwert hat ebenfalls die intraoperative Lymphadenektomie zur Beurteilung der Tumorausbreitung und des Stagings. Hierbei werden Lymphknotenpakete entlang der Fossa obturatoria sowie medial der Arteria iliaca externa intraoperativ entnommen und auf Tumorbefall untersucht. Zeigen sich nun positive Lymphknoten, ist mit einem deutlich schlechteren Verlauf der Erkrankung zu rechnen und es Bedarf an zusätzlicher Therapie. (Bader et al. 2002).

Die Empfehlung eine generelle Lymphadenektomie bei jeder radikalen Prostatektomie

durchzuführen, wurde aufgrund der Risiken durch die Erweiterung der Operation durch die Lymphknotenentfernung (Lymphozelen, Nervenverletzung etc.) kritisch überdacht. Hieraus ergaben sich die Empfehlungen, bei Patienten mit niedrigem Tumorrisikoprofil auf eine Lymphadenektomie zu verzichten, da hier die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung als gering einzustufen ist (DGU 2018) und die Operationsrisiken überwiegen würden.

Je nach Tumorausbreitung kann die Operation mit oder ohne Nerverhalt der N. Cavernosi erfolgen. Aufgrund der anatomischen Nähe der Nervenfasern zu der Prostata, besteht die Gefahr einer lokalen Infiltration durch den Tumor. Die Entfernung der Nerven hat maßgebliche Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten, da nach Entfernung der N. Cavernosi eine Erektion auf natürlichem Wege kaum bzw. nicht mehr möglich ist (Heidenreich et al. 2008). Die Empfehlung zur Durchführung eines Nerverhaltes sind nicht einheitlich und müssen den Wünschen des Patienten entsprechen. Faktoren, welche bei der Entscheidung eine Rolle spielen sind der PSA-Wert, die DRU und die lokale Ausbreitung in der Computertomographie oder MRT (DGU 2018).

1.1.8.3 Radiatio

Die Strahlentherapie ist neben der RP eine weitere primäre Therapieoption. Indiziert ist die Radiatio bei niedrig malignen Tumoren, als adjuvante Therapie bei R1 und/oder N1 Situationen nach RP oder bei lokal fortgeschrittenen Tumoren. Im Vergleich zur konservativen Therapie zeigte die Strahlentherapie nach 10 Jahren ein Überlebensvorteil (Hamdy et al. 2016).

Für die Radiatio existieren verschiedene Techniken. Die perkutane Strahlentherapie wird üblicherweise mit einer Strahlendosis von 74-80 Gy durchgeführt und wird bei allen Risikoprofilen empfohlen (DGU 2018). Eine weitere Technik ist die Brachytherapie (LDR). Hier werden als Strahlenquelle so genannte Seeds in der Prostata implantiert und nutzt als Strahlenquelle meist Jod (I-125) und Palladium (Pd-103). Ein möglicher Vorteil dieser Technik stellt ein geringeres Nebenwirkungsprofil dar. Die onkologischen Ergebnisse sind bei niedrig Risikokarzinomen vergleichbar mit der RP und der externen Strahlentherapie. (Sharkey et al. 2005). Des Weiteren gibt es eine Brachytherapie in Afterloading-Technik (HDR). Hierbei wird die Brachytherapie mit einer externen Bestrahlung kombiniert. Dieses Verfahren ermöglicht unter einem relativ günstigen Nebenwirkungsprofil eine erhöhte Strahlendosis (100-130 Gy) gezielt

zu implizieren. Die Erhöhung der daraus applizierten Strahlendosis ermöglicht einen deutlichen positiven Effekt auf das onkologische Outcome und kann bei Tumoren mit intermediären- und hochrisiko Profilen angewandt werden (Kuban et al. 2008; DGU 2018).

1.1.9 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

In der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinom kommen mehrere mögliche Therapien zum Einsatz (siehe Abbildung 3). Hierzu zählen, zusätzlich der bereits genannten Therapien, maßgeblich die klassischen und neuen antihormonellen Therapien und die Chemotherapien.

1.1.9.1 Antiandrogene Therapie

Beim hormon-sensiblen, metastasierten Prostatakarzinom ist die antiandrogene Therapie das erste Mittel der Wahl. Zahlreiche Studien belegen den positiven Effekt des Testosteronentzugs auf ein vorliegendes Prostatakarzinom (Loblaw et al. 2007). Ziel dieser Therapie ist es, den Testosteronspiegel und somit das Tumorwachstum so gering wie möglich zu halten. Indiziert ist diese Therapie bei einer symptomatischen lokalen Progression, bei Vorliegen von mindestens einer Fernmetastase und bei einer PSA-Verdopplungszeit von unter 3 Monaten (DGU 2018). Neben der subkapsulären operativen Orchiektomie zur Testosterondeprivation, stehen Medikamente der nichtsteroidalen Androgenrezeptorantagonisten, GnRH-Analoga und GnRH-Antagonisten zur Verfügung. Wie bereits erwähnt, ist das primäre Ziel dieser Therapie auf unterschiedliche Weise die Testosteronproduktion und somit das Tumorwachstum zu unterdrücken (Manski Ausgabe 2017). Bezüglich des Überlebensvorteiles beim sofortigen Beginn der Hormontherapie bei Vorliegen eines asymptomatischen metastasierten Prostatakarzinoms im Vergleich zum Beginn erst bei Symptomatik liegen keine eindeutigen Daten vor. Einige Studien zeigen einen Überlebensvorteil beim sofortigen Beginn nach 10 Jahren Behandlungsdauer (Nair et al. 2002). Typische Nebenwirkungen der antiandrogenen Therapie sind Hitzewallungen, Schwitzen, Libidoverlust, Osteoporose und allgemeine körperliche Schwäche (Diamond et al. 2004; Anderson 2003). Zeigt sich trotz der Hormondeprivation ein PSA-Progress, spricht man von einem hormon- bzw. kastrationsresistentem Prostatakarzinom.

1.1.9.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie des fortgeschrittenen kastrationsresistenten Prostatakarzinoms wird als Erstlinie mit Docetaxel durchgeführt. Als weiteres Präparat ist das Cabazitaxel als Zweitlinientherapie zugelassen (DGU 2018). Ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom liegt definitionsgemäß bei einem PSA-Progress oder einem Krankheitsprogress unter suffizienter antiandrogener Therapie vor (DGU 2018). Im Vergleich zur Chemotherapie mit Mitoxantron, welches bis 2004 als Therapie der 1. Wahl des metastasierten Prostatakarzinoms galt, zeigt sich Docetaxel signifikant überlegen (Berthold et al. 2008). Als Zweitlinientherapie kann bei Progress unter oder nach der Docetaxeltherapie eine Cabazitaxeltherapie angeboten werden. Es kann hierdurch ein Überlebensvorteil von 15,1 vs. 12,7 Monaten im Vergleich einer Mitoxantrontherapie erreicht werden (Bono et al. 2010). Zu Bedenken ist die hohe Toxizität der Chemotherapie und somit erhebliche Nebenwirkungsprofile. Alopezie, Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Neutropenie, Diarrhoe, sensorische Neuropathie gehören zu den häufigsten ungewollten Arzneimittelwirkungen und sind folglich nicht für jeden Patienten geeignet (Berthold et al. 2008).

In den Studien (CHAARTED, STAMPEDE) konnte ein Überlebensvorteil zugunsten einer Docetaxeltherapie in Kombination einer Hormontherapie gegenüber einer alleinigen Hormontherapie gezeigt werden (Gillesen et al. 2016). Daher wurde entgegen der bisherigen Leitlinie die Docetaxeltherapie bereits beim metastasierten hormonsensiblen Prostatakarzinom möglich (James et al. 2016).

1.1.9.3 CYP-17-Inhibitor

Eine weitere Erstlinien-Therapieoption beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist der CYP-17-Inhibitor Abirateron. Dieser Wirkstoff hemmt die Neusynthese des Testosterons und somit indirekt das Tumorwachstum. Studien zeigen einen Überlebensvorteil dieses Präparates im Vergleich zu Placeboprodukten von 34,7 vs. 30,3 Monaten (Ryan et al. 2015). Verabreicht wird Abirateron jeweils mit Prednisolon. So steigert die Gabe von Abirateron vor einer Docetaxeltherapie die progressionsfreie Überlebenszeit signifikant (Trump 2013).

Erwähnt sei auch hier das ausgeprägte Nebenwirkungsprofil sowie die hohen Kosten dieser neuen Therapien.

1.1.9.4 Enzalutamid

Ebenfalls als Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist das Enzalutamid zugelassen. Bei diesem Präparat handelt es sich um ein Androgenrezeptorantagonist mit einer sehr starken Bindung an den Androgenrezeptor und zusätzlich die aktivierten Androgenrezeptoren in ihrer Translokation hindert (Manski Ausgabe 2017).

Studien zeigten einen Überlebensvorteil des Enzalutamids nach erfolgter Chemotherapie (18.4 vs. 13.6 Monate Placebo) (Scher et al. 2012). Ebenfalls konnte in der PREVAIL Studie eine hohe Wirksamkeit des Enzalutamids vor Chemotherapiegabe gezeigt werden.

1.1.9.5 Intravenöse Radionuklide

Intravenöse Radionuklide wie z.B. Radium-223 sind als Zweitlinientherapie zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen. Indiziert ist die Therapie bei symptomatischen Knochenmetastasen ohne Vorliegen von viszerale Herden. In der Zulassungsstudie zeigte sich ein Überlebensvorteil dieser Therapie im Vergleich zu Placebopräparaten (Parker et al. 2013).

1.1.9.6 Watchful-Waiting

Bei der Watchful-Waiting-Therapie handelt es sich um reine Symptomkontrolle und ist definiert als ein palliativer Ansatz. Haben Patienten eine eingeschränkte Lebenserwartung und oder eine Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko, sollte man den Patienten über eine Watchful-Waiting Option Aufklären. Es gilt die möglichen Nebenwirkungen oder Übertherapien mit dem Therapieerfolg abzuwägen.

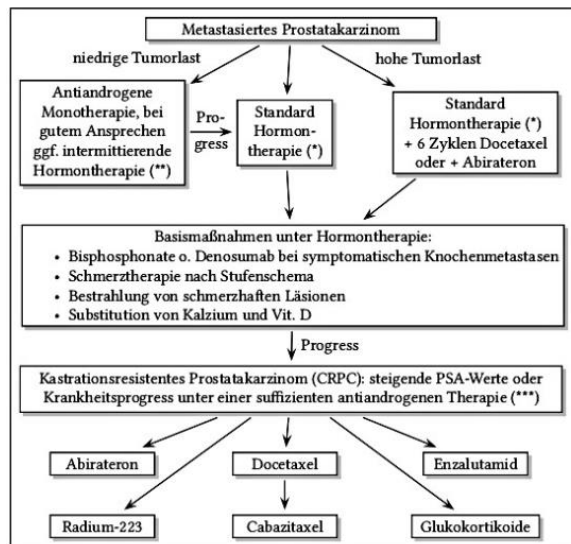


Abbildung 2 Therapieschema des metastasierten Prostatakarzinoms (Manski Ausgabe 2017)

1.1.10 Prognose

Zur prognostischen Beurteilung des Prostatakarzinoms sind folgende Parameter entscheidend. Die Tumor-Graduierung nach Gleason, die TNM-Klassifikation und die Angabe über die chirurgischen Resektionsränder nach operativer Therapie des Karzinoms (DGU 2018).

Faktoren, die für eine schlechte Prognose beim Prostatakarzinom stehen, sind eine hohe Anzahl maligner Stanzpräparate, ein Gleason-Score über 8 und eine perineurale Invasion. Das Problem der Prognose des Karzinoms liegt in der Unterschätzung. So haben 40% der Patienten mit Gleason-Score 5 oder 6 in der Stanzbiopsie im endgültigen Prostatektomiepräparat einen höheren Score und 40 % der Patienten, welche nur eine positive Stanze aufweisen, haben bereits extraprostatitisches Wachstum (T3) (Manski Ausgabe 2017; Epstein et al. 1993) .

Anhand des entnommenen Prostatapräparates lassen sich auch Rückschlüsse auf die 10 Jahres Rezidivwahrscheinlichkeit bei negativen Lymphknotenbefall (pN0) schließen. Die höchste 10 Jahres Rezidivwahrscheinlichkeit liegt bei extraprostatitischem Wachstum des Tumors. Weisen Patienten im entnommenen Präparat ein solches Wachstum auf, so entwickeln 43% ein Rezidiv. Bei Vorliegen eines Gleason-Score 7 zusammen mit positiven Schnitträndern liegt die Rezidivwahrscheinlichkeit bei 67%. Eine vorliegende R1 Situation führt jedoch nur bei 50% der Patienten zu einem Progress. (Epstein et al. 1993).

1.1.11 Volkswirtschaftliche Bedeutung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des Mannes in Deutschland. Dieses frühzeitig zu diagnostizieren ist Ziel der Vorsorgeuntersuchung beim Urologen. Als Teil der Vorsorgeuntersuchungen des Prostatakarzinoms kann eine DRU, ein TRUS sowie die PSA-Bestimmung eingesetzt werden. In der gesetzlichen Vorsorgeleistung ist zurzeit nur die DRU einbezogen. Patienten, welche sich einem TRUS oder PSA-Screening unterziehen möchten, müssen die Kosten selbst tragen.

In den letzten Jahren wurde immer wieder der Nutzen einer PSA-Kontrolle diskutiert und in Frage gestellt, da die Gefahr einer Übertherapie und somit zu unnützen Therapien und Kosten zu hoch sei. Eine 2013 veröffentlichte Arbeit verglich die Korrelation zwischen dem PSA-Screening und der prostataspezifischen Mortalität in über 340.000 Fällen. Es zeigte sich hierbei keine signifikante Reduktion der Mortalität durch das PSA-Screening allein, jedoch eine erhöhte Anzahl an Übertherapien (Ilic et al. 2013). Eine im Jahr 2012 veröffentlichte PLCO-Studie zeigte ebenfalls keine Unterschiede in der krebsspezifischen Mortalität durch die PSA-Vorsorge. Dies führte im Mai 2012 zu der Distanzierung durch die Amerikanische U.S. Preventive Services von einem PSA-Screening bei gesunden Männern. Die Gefahr dieser Maßnahme ist es, dass Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eventuell ein höheres Tumorstadium aufweisen und damit eine aufwendigere Therapie in Anspruch nehmen müssten. So ist es das Ziel dieser Arbeit zu untersuchen, mit welchem Kostenzuwachs bei der Behandlung eines lokal fortgeschrittenen im Vergleich zu einem lokal begrenzten Prostatakarzinom zu rechnen ist.

Am 20.12.2018 verfasste der gemeinsame Bundesausschuss den Beschluss, sich „mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA“ zu beauftragen. Ob der PSA-Wert in die von den Kassen bezahlte Vorsorgeuntersuchung einbezogen wird bleibt abzuwarten (Hecken et al. 2018).

Das IQWiG sieht in dem Prostatakarzinomscreening mittels PSA eine deutliche Gefahr durch Überdiagnosen und ist der Meinung, dass der Nutzen des Screenings dem Schaden nicht aufwiegt (IQWiG Prostatakrebscreening mittels PSA-Test 20.12.2019)

1.1.12 Studienlage

Die Studienlage bezüglich der Kostenanalyse um das Prostatakarzinom konzentriert sich meist auf den Vergleich zwischen verschiedenen Therapieoptionen. Eine 2017 veröffentlichte Arbeit verglich die Kosten einer operativen Therapie mit der konservativen Therapieoption beim lokalen Prostatakarzinom. Die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten in der operativen Therapiegruppe nicht nur länger lebten, sondern auch langfristig (nach 12 Jahre) kostengünstiger zu sein scheinen (Brodzky et al. 2017). Eine weitere Studie 2017 verglich ebenfalls die Kosten zwischen einer operativen und konservativen Therapie beim lokalisierten Prostatakarzinom. Hier zeigte sich nach einem Followup von 2,5 Jahren die konservative Therapie als kostengünstiger (Brandes et al. 2016). Die Ergebnisse dieser beiden Studien suggerieren einen Kostenvorteil der operativen Therapie nach längerem Followup. Hierbei wurde nicht zwischen den Tumorstadien unterschieden.

2014 untersuchte eine Studie die Kosteneffizienz des Prostata-Screening. Hier zeigte sich das Limitieren des PSA-Screenings auf nur 2-3 Untersuchungen im Alter zwischen 55-59 als kosteneffektivste Variante. Ein häufigeres Screening oder ein Screening nach dem 63. Lebensjahr führte zu der Gefahr einer erheblichen Überdiagnostik (Heijnsdijk et al. 2015).

Die HAROW-Studie von 2016 untersuchte die direkten und indirekten Kosten der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms auf das Gesundheitssystem. Die Studie weist auf die erheblichen ökonomischen Folgekosten zur Behandlung des Prostatakarzinoms hin, speziell bei der operativen Therapie durch eine radikale Prostatektomie (Ansmann et al. 2018).

Mehrere Studien aus Italien, Kanada und dem Iran untersuchten die Kosten der Therapie eines metastasierten Prostatakarzinoms. Die Studien zeigten die enormen Folgekosten der Behandlung eines fortgeschrittenen Tumors auf (Mojahedian et al. 2019; Restelli et al. 2017; Dragomir et al. 2014).

Ein konkreter Kostenvergleich zwischen der Therapie einer fortgeschrittenen und einer lokalisierten Prostatakreberkrankung liegt zurzeit noch nicht vor und ist Gegenstand dieser Arbeit.

1.2 Fragestellung

Aufgrund des Rückgangs in der Diagnostik und Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist mit dem vermehrten Auftreten fortgeschrittener Stadien zum Zeitpunkt der Primärdiagnostik zu rechnen. Aufgrund der Entwicklung neuer, insgesamt hochpreisiger Medikamente zur Therapie des fortgeschrittenen (metastasierten) Prostatakarzinoms ist mit einer deutlichen Kostenentwicklung allein für die palliative Therapie der Prostatakarzinompatienten zu rechnen. Die Kosten der Therapie von Patienten mit einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom können das Gesundheitssystem mehr belasten als die Therapie eines früh diagnostizierten Karzinoms.

Das Ziel dieser Arbeit besteht in der Veranschaulichung und Kostengegenüberstellung bezüglich ausgewählter Tumorstadien (lokal begrenzt pT2 vs. lokal fortgeschritten pT3). Somit soll geprüft werden, ob eine frühere Erkennung und somit ein reduziertes Tumorstadium eine mögliche Kosteneinsparung für das Gesundheitssystem darstellen könnte.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Als Grundlage dieser Arbeit diente die Datenbank der Martini Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf. Innerhalb dieser Datenbank sind Patienten aufgeführt, welche in dem Zeitraum von 1992 bis 2012 aufgrund einer bösartigen Neubildung der Prostata radikal Prostatektomiert wurden. Eingeschlossen in unserer Auswertung wurden Patienten mit dem Tumorstadium pT2 und pT3. Insgesamt konnten so retrospektiv die Daten von 14012 Patienten ausgewertet werden. So wurden aus den Jahren 1992 bis 1995 310 Patienten, 1996-2000 1072 Patienten, 2001-2005 2795 Patienten, 2006-2010 6643 Patienten und 2010-2012 3192 Patienten eingeschlossen. Innerhalb des Patientenkollektivs wurden von allen Patienten der Gleason-Score, der Nodalstatus (N) und der Resektions-Status (R) bestimmt, sowie die erbrachte Diagnostik und weitere nachfolgende Therapien erhoben.

2.2 Statistik

Die Datenanalyse dieser Arbeit erfolgte mittels der Statistikprogramme SPSS (IBM, USA) und Excel (Microsoft, USA).

Durchgeführt wurde im Wesentlichen eine deskriptive Statistik zur Darstellung der Ergebnisse. Es wurden lineare Regressionen sowie lowess Smoother zur übersichtlichen Darstellung innerhalb der Diagramme verwendet.

Zur Austestung der statistischen Signifikanzen kam der Wilcoxon-Test zum Einsatz. Hier galten P-Werte unter 0,05 als statistisch signifikant.

Zur zusätzlichen Darstellung wurden Balkendiagramme und Dichtefunktionen verwendet.

2.3 Preise und Kosten

Um den Vergleich der unterschiedlichen Tumorstadien zu ermöglichen mussten die Kosten der verschiedenen Therapien und Methoden der Diagnostik ermittelt werden. Hierfür wurde die Rote Liste (Stand 2014) zur Kostenermittlung der Medikamente benutzt. Anhand der Beträge der untenstehenden Tabelle, wurden die Gesamtkosten der verschiedenen Therapien addiert. Bei den Medikamenten wurde der Mittelwert der verschiedenen Hersteller gewählt. Die Kosten der operativen Therapie wurde aus den Kostenanalysedaten der Martini-Klinik erhoben.

Therapie	Kosten
Radikale Prostatektomie	ca. 12000€ / Operation
Abiraterone	ca. 5450€ / Monat
Enzalutamid	3843€ / Monat
PSA-Wert Bestimmung	30€ / Bestimmung
Chemotherapie (Docetaxel)	8761€ / Zyklus
ADT	64€ / Monat

Tabelle 5 Kosten der Therapien

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 14012 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter der Patienten betrug 64,1 Jahre. Der mediane präoperative PSA-Wert lag bei 6,64 ng/ml. Der Gleason-Score lag bei 3803 Patienten (27,1%) bei 3+3=6, bei 7619 Patienten (54,4%) bei 3+4=7a, bei 2022 (14,4%) bei 4+3=7b und bei 568 (4,1%) Patienten bei mindestens 4+4=8 oder höher. Mit 68,8% liegt die Mehrheit der Patienten des Kollektivs im Bereich des intermediate-risk Karzinoms, 27,1% im Bereich des low-risk Karzinoms und 4,1% im high-risk Stadium.

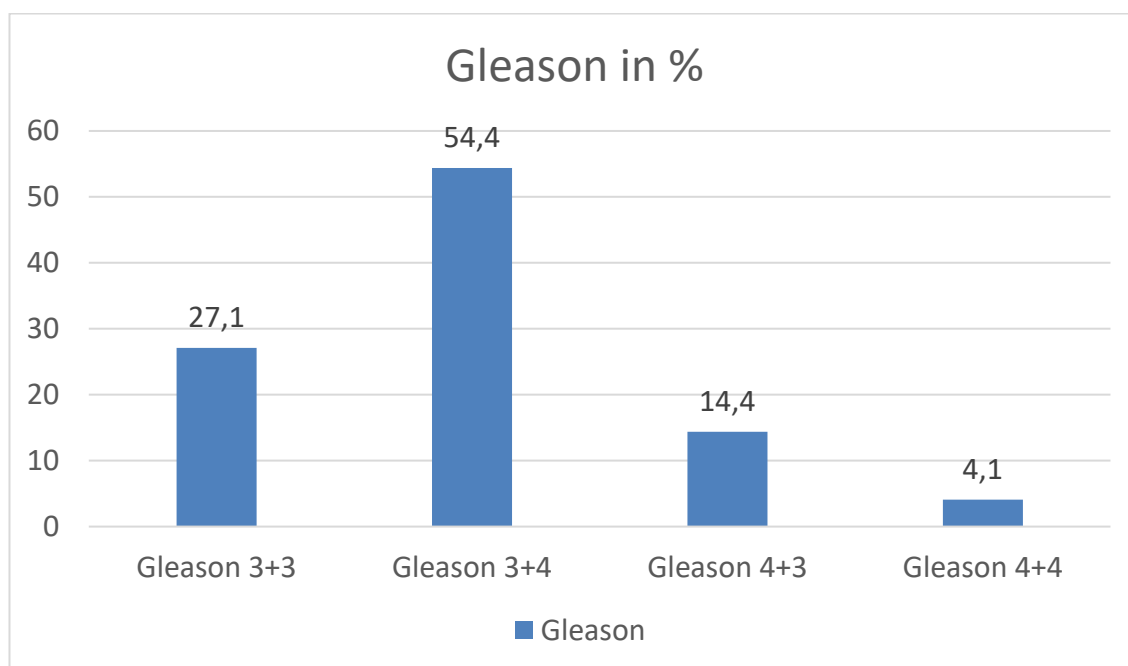


Abbildung 3 Gleason

Das Tumorstadium lag bei 9703 (69,2%) Patienten bei pT2, bei 4309 (30,8%) Patienten wurde mindestens ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium ($\geq T3$) diagnostiziert.

Der Lymphknotenstatus zeigte bei 7974 (56,9%) Patienten keine Metastasen in den entnommenen Lymphknoten (pN0). Bei 705 (5%) Patienten war mindestens ein Lymphknoten betroffen (pN1). Bei 5333 (38,1%) wurden keine Lymphknotenstatus entfernt (pNx).

Die S-3-Leitlinie des Prostatakarzinoms schreibt bei Vorliegen eines präoperativen low-risk Karzinoms keine zwingende Lymphadenektomie vor (DGU 2018). Eine Studie

zeigte bei knapp 36% der Patienten im späteren Präparat ein Upgrade des Gleason-Scores (Epstein et al. 2012). Das ist der Grund, warum in der Studie die Gruppe der pNx größer ist als die des low-risk Kollektivs.

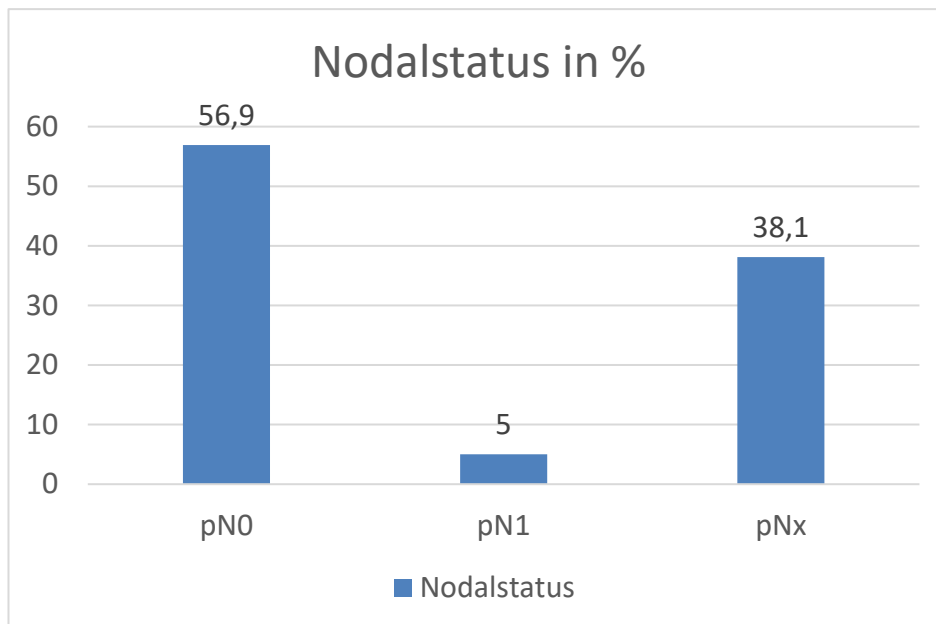


Abbildung 4 Lymphknotenstatus

Bei 11551 Patienten (82,4%) zeigte sich ein negativer Resektionsrand (R0), 2461 (17,6%) der Patienten hatten einen positiven Schnitttrand (R1).

3.2 Einflussgrößen

Anhand der Datenbank wurden weitere postoperative Kostenfaktoren bzw. Einflussgrößen erfasst. Hierzu zählten die Häufigkeit eines biochemischen Rezidivs (BCR), einer Strahlentherapie (RT), einer Hormonbehandlung (ADT), einer Chemotherapie (CT) und die Häufigkeit einer Bildgebung (Imaging) s. Abbildung 5. In der Abbildung 5 sind die Häufigkeiten in Prozent in den Jahren eins bis fünf nach der Operation aufgezählt, aufgliedert in die beiden Tumorstadien pT2 und pT3.

	BCR	RT	ADT	CT	imaging
<i>Jahr 1 pT2</i>	2.1	1.2	0.3	0	0.9
<i>Jahr 1 pT3</i>	16	19.5	8.8	0	7
<i>Jahr 2 pT2</i>	4.4	2.9	0.7	0	2
<i>Jahr 3 pT3</i>	23.8	25.1	12.2	0	11.5
<i>Jahr 3 pT2</i>	6.3	4.3	1	0	3
<i>Jahr 3 pT3</i>	30.4	29.1	14.7	0.3	14.6
<i>Jahr 4 pT2</i>	7.9	5.5	1.4	0	3.8
<i>Jahr 4 pT3</i>	35.6	32.5	16.6	0.7	18.1
<i>Jahr 5 pT2</i>	9.3	6.4	1.7	0	4.6
<i>Jahr 5 pT3</i>	39.3	34.6	18.8	1	20.8

Abbildung 5 Einflussgrößen

Die Häufigkeit eines biochemischen Rezidivs (BCR), einer Strahlentherapie (RT), einer antihormonellen Therapie (ADT) sowie einer Chemotherapie (CT) ist bei den pT3 Tumoren deutlich erhöht im Vergleich zu den pT2 Tumoren. So waren die Anzahl eines biochemischen Rezidivs im ersten Jahr bei den pT3 Tumoren um das 8-fache erhöht (2,1% vs. 16%), die Häufigkeit einer postoperativen Strahlentherapie um das 16-fache (1,2% vs. 19,5%) und bei der antihormonellen Therapie um das 29-fache (0,3% vs. 8,8%). Innerhalb der ersten 2 Jahre fand sich im pT2 Kollektiv in 4,4% und im pT3 Kollektiv in 23,8% ein biochemisches Rezidiv. 2,9% der pT2 und 25,1% der pT3 Patienten erhielten eine Strahlentherapie und 0,7% der pT2 vs. 12,2% der pT3 bekamen eine Hormontherapie in den ersten 2 Jahren. Innerhalb der ersten 3 Jahre bekamen 6,3% der Patienten mit einem pT2-Tumor und 30,4% der Patienten mit einem pT3-Tumor ein biochemisches Rezidiv. Eine Bestrahlung wurde bei 4,3% des pT2 und 29,1% des pT3 Kollektivs innerhalb der ersten drei Jahren durchgeführt, eine antihormonelle Therapie bei 1% des pT2 und 14,7% des pT3 Kollektivs. 0,3% der Patienten des pT3 Kollektivs und 0% des pT2 Kollektivs erhielten eine Chemotherapie innerhalb der ersten 3 Jahren. Nach 4 Jahren lag die Rate des Vorliegens eines biochemischen Rezidivs in dem pT2 Kollektiv bei 7,9% und in dem pT3 Kollektiv bei 35,6%. Eine Strahlentherapie erhielten 5,5% des pT2 und 32,5% des pT3 und eine Hormonbehandlung 1,4% des pT2 und 16,6% des pT3 Kollektivs innerhalb der ersten 4 Jahren. 0,7% des pT3 Kollektivs und 0% des pT2 Kollektivs erhielten in den ersten vier Jahren eine Chemotherapie. Im fünften postoperativen Jahr lag die Rate eines biochemischen Rezidivs bei 9,3%

innerhalb des pT2 Kollektivs und bei 39,3% in dem pT3 Kollektiv. 6,4% des pT2 und 34,6% des pT3 Kollektivs bekamen innerhalb der ersten vier Jahre eine Strahlentherapie und 1,7% der pT2 und 18,8% der Patienten in dem pT3 Kollektiv eine adjuvante Hormonbehandlung. 1% des pT3 Kollektivs und 0% des pT2 Kollektivs erhielten innerhalb der ersten vier Jahre eine Chemotherapie. Eine Bildgebung bekamen im ersten Jahr 0,9% der Patienten in dem pT2 und 7% der Patienten in dem pT3 Kollektiv, im zweiten Jahr 2% des pT2 und 11,5% des pT3 Kollektivs, im dritten Jahr 3% des pT2 und 14,6% des pT3 Kollektivs, im vierten Jahr 3,8% des pT2 und 18,1% des pT3 und im fünften Jahr 4,6% des pT2 und 20,8% des pT3 Kollektivs. Auch hier zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Bildgebungsraten je länger das Followup erhoben wurde, speziell bei den pT3 Karzinomen.

Dies wird ebenfalls in Abbildung 6 verdeutlicht.

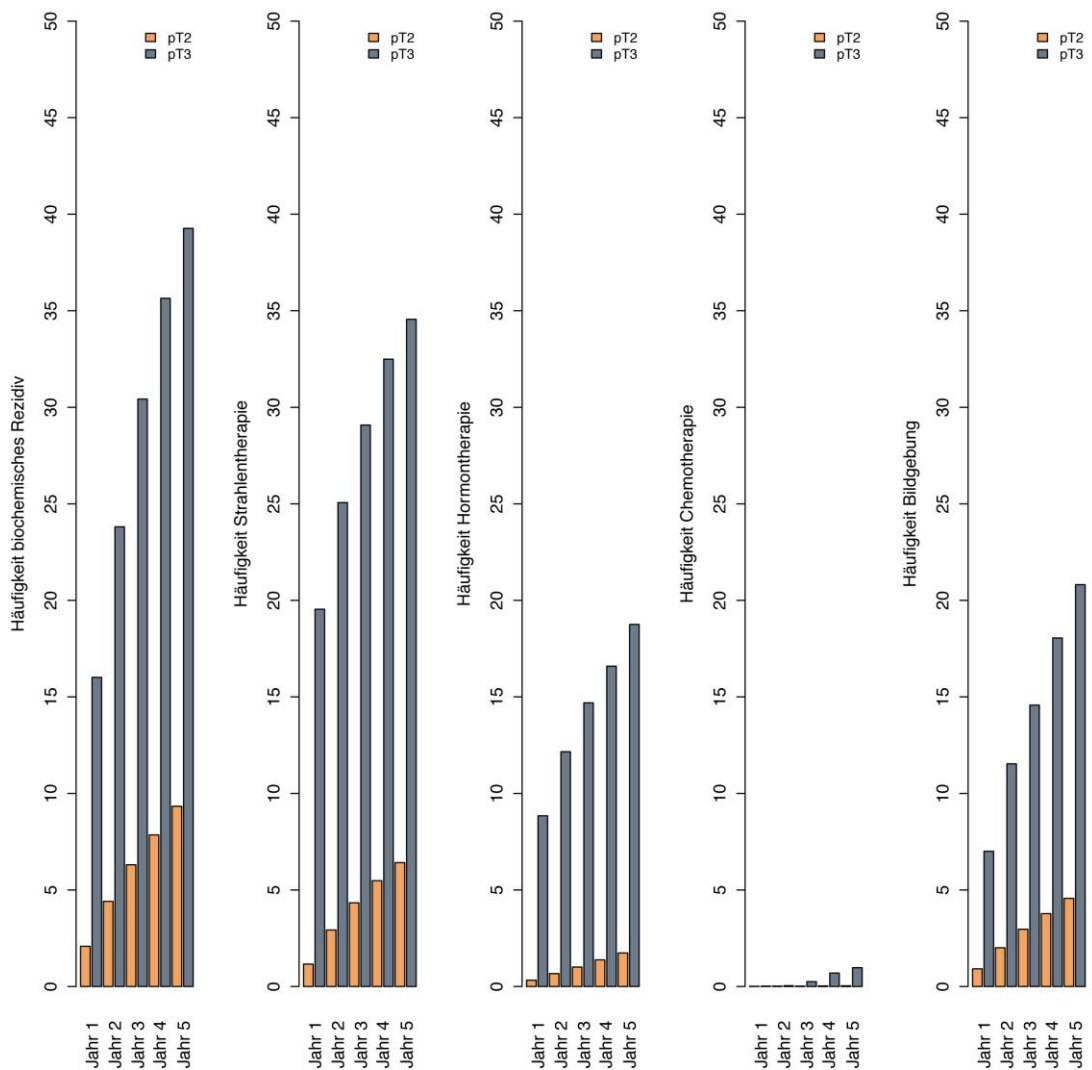


Abbildung 6 Häufigkeiten der Einflussgrößen

In der Abbildung 6 ist der kontinuierliche Anstieg der Einflussgrößen graphisch dargestellt. Von links nach rechts zeigt sich die Häufigkeit eines biochemischen Rezidivs im ersten bis fünften postoperativen Jahr in Prozent, die Häufigkeit einer Strahlentherapie, die Häufigkeit einer antihormonellen Therapie, die Häufigkeit einer Chemotherapie und die Häufigkeit einer Bildgebung. Es lässt sich der deutliche Unterschied zwischen den pT2 und pT3 Tumoren erkennen.

3.3 Therapiekosten

Die Kosten der verschiedenen Therapien wurden analysiert und addiert. Die Durchschnittskosten (Abbildung 7) lagen im ersten Jahr nach stattgefundenener radikaler Prostatektomie beim Vorliegen eines pT2 Stadiums bei 12061,21 € (12046,07€ - 12076,34€). Im pT3 Stadium lagen die durchschnittlichen Kosten bei 12723,22€ (12641,64€ - 12804,79€) und somit 662,01€ über dem der pT2 Tumoren. Im zweiten Jahr lagen die durchschnittlichen Kosten der pT2 Patienten bei 12140,34€ (12115,87€ - 12164,80€) und bei den pT3 Patienten bei 12978,49€ (12884,73€ - 13072,26€) und weisen einen Unterschied von 838,15€ Differenz auf. Im dritten Jahr kosten die pT2 Patienten 12207,41€ (12176,93€ - 12237,88€) und die pT3 Patienten 13207,56€ (13095,20€ - 13319,91€), mit einer Differenz von 1000,15€. Im Jahr vier liegen die Kosten der pT2 bei 12265,99€ (1130,15€ - 12301,73€) und bei den pT3 bei 13474,25€ (13319,81€- 13628,7€), somit liegt eine Differenz von 1208,26€ vor. Fünf Jahre postoperativ lag die Differenz bei 1375,86€ (12316,41€ bei pT2 und 13692,27€ bei pT3). Betrachtet man die Entwicklung von Jahr eins bis Jahr fünf der Kosten der Tumore, so stiegen diese bei den pT2 Tumoren um 255,20€ (2,12% Steigerung). Bei den pT3 gab es eine Kostensteigerung um 1072,75€ (7,62% Steigerung).

	Gesamtkosten pT2	Gesamtkosten pT3	CI lower pT2	CI lower pT3	CI upper pT2	CI upper pT3
Jahr 1	12061.21	12723.22	12046.07	12641.64	12076.34	12804.79
Jahr 2	12140.34	12978.49	12115.87	12884.73	12164.8	13072.26
Jahr 3	12207.41	13207.56	12176.93	13095.2	12237.88	13319.91
Jahr 4	12265.99	13474.25	12230.25	13319.81	12301.73	13628.7
Jahr 5	12316.41	13692.27	12277.37	13507	12355.46	13877.54

Abbildung 7 Vergleich der Kosten

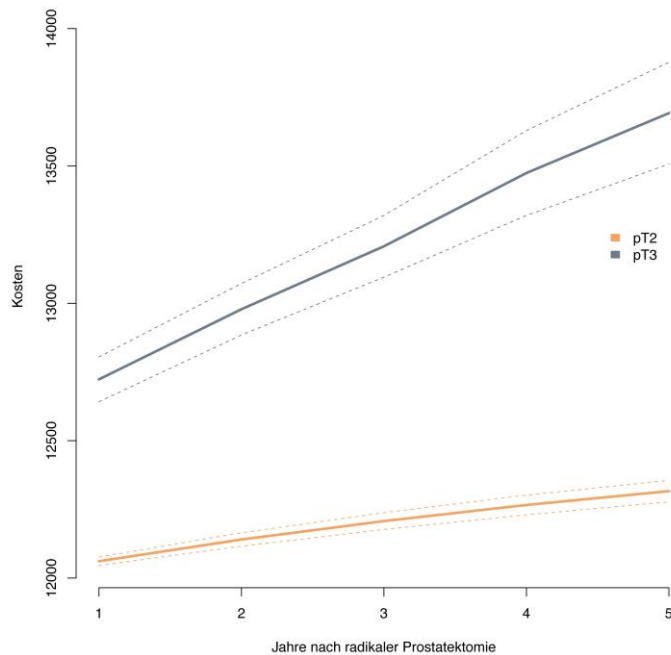


Abbildung 8 Steigerung der Kosten

Die Kostenentwicklung lässt sich in Abbildung 8 veranschaulichen. Abgebildet sind hier auf der X-Achse die postoperativen Jahre 1-5 und auf der Y-Achse die Kosten der Therapie. Anhand der beiden Graphen pT2 und pT3 lassen sich die Mehrkosten der pT3-Therapie im Laufe der Jahre ablesen.

3.4 Therapiekostenentwicklung

Die Kosten der Behandlung wurden anhand des Operationsjahres aufgelistet. Die Grundlage der Kostenberechnung beruht auf den oben genannten Kosten der einzelnen Therapien und wurde rückwirkend berechnet. Es folgte keine Anpassung an eventuelle äußere Faktoren (Währungswechsel, OP-Technik etc.). Im Jahr 1992 kostete die operative Therapie des Prostatakarzinoms innerhalb des ersten Jahres in unserer Kohorte 12010,07€. Berücksichtigt wurden ebenfalls eventuell nachfolgende Therapiekosten. Die gleiche Therapie kostet 10 Jahre später 2002 12106,21€. 2012 lagen die Kosten bei 12401€. Innerhalb von 20 Jahren stiegen die Kosten für die gleiche Therapie um 391€. Bei den Therapiekosten nach 3 Jahren Behandlung kostete 1992 die operative Therapie nach 3 Jahren Behandlungsdauer 12029,75€, 10 Jahre später 12303,86€ und im Jahr 2012, 20 Jahre später, 12757,75€. Hier liegt der Unterschied zwischen 1992 und 2012 bei 728€. Nach 5 Jahren Behandlung liegen die Kosten 1992 bei 12096,42€, 2002 bei 12542,33€ und 2012 bei 12976,14€, mit einer Differenz von 879,72€. Eingeschlossen in die Berechnung sind sowohl pT2 als auch pT3 Tumore.

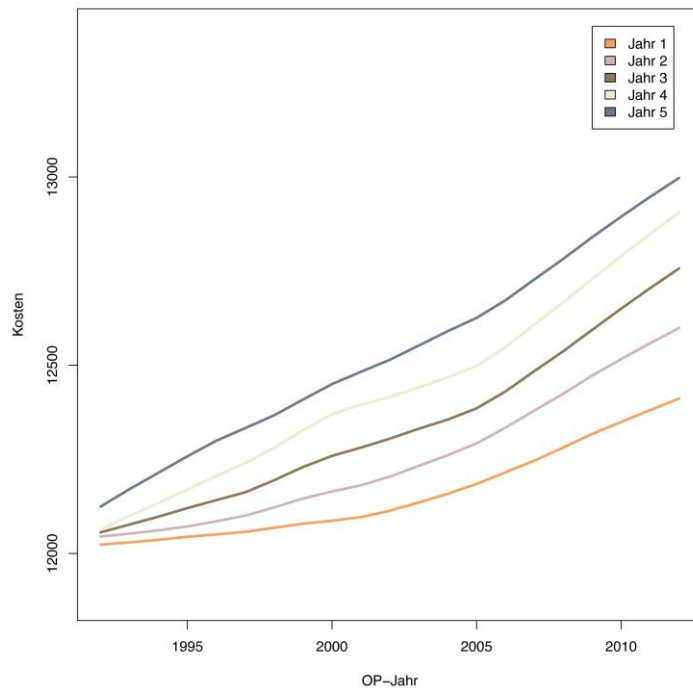


Abbildung 9 Kostenentwicklung anhand des OP-Jahres

In Abbildung 9 sind die Kostenentwicklungen anhand der Jahre (1992-2012) und dem ersten bis fünften postoperativen Jahr veranschaulicht.

3.5 Multivariable Analyse der Prädiktoren nach 5 Jahren

Das OP-Jahr zeigt sich als signifikanter Prädiktor. Ein späteres Operationsjahr ist verbunden mit signifikant erhöhten Therapiekosten ($p < 0,001$). Vergleicht man die Tumorstadien pT3 und pT2, so ist das lokal fortgeschrittene Tumorstadium pT3 ein prädiktiver Wert für statistisch relevante Mehrkosten ($p < 0,001$).

Liegen positive Lymphknoten (pN1) vor, ist dies ein signifikanter Prädiktor für erhöhte Mehrkosten im Vergleich zu einem nicht erhobenen Lymphknotenstatus ($p < 0,001$). Ein negativer Lymphknotenstatus (pN0) zeigt keinen signifikanten Unterschied zum nicht erhobenen Lymphknotenstatus (pNx) ($p = 0,05$).

Ein ebenfalls signifikanter prädiktiver Wert zeigt ein erhöhter Gleason-Score von 4+4 im Vergleich zu 3+3 ($p < 0,001$). Auch ein Gleason 7b von 4+3 stellt im Vergleich zum Gleason 3+3 statistisch signifikante Mehrkosten dar ($p < 0,001$). Im Vergleich von Gleason-Score 7a=3+4 mit dem Gleason-Score 6=3+3 ist der höhere Gleason-Score verbunden mit höheren Therapiekosten, jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,18$). Bei den chirurgischen Schnitträndern zeigt sich ein R1 Befund als positiver Prädiktor

höherer Mehrkosten im Vergleich einer R0-Resektion signifikant ($p < 0,001$).

Beim Operationsalter zeigte sich ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Operation als Prädiktor verminderter Kosten ($p < 0,005$).

Nicht signifikant zeigt sich in unserer Kohorte ein erhöhter PSA-Wert ($p = 0,56$).

Tabellarisch zusammengefasst sind die Signifikanzen in Abbildung 10.

Parameter	Estimates	error	p value
OP-Jahr	29.8	3.7	<0.001
Alter bei OP	-6.6	2.3	0.005
PSA	0.7	1.1	0.56
pT3 vs pT2	591.7	39.1	<0.001
pN0 vs pNx	66.7	34.3	0.05
pN+ vs pNx	1587.1	82.7	<0.001
Gleason 3+4 vs 3+3	53.4	39.5	0.18
Gleason 4+3 vs 3+3	884.8	58.5	<0.001
Gleason $\geq 4+4$ vs 3+3	1604.7	92.1	<0.001
R1 vs R0	778.3	42.1	<0.001

Abbildung 10 Multivariable Analyse der Prädiktion nach 5 Jahren

4 Diskussion

Der Nutzen einer PSA-gesteuerten Vorsorge ist ein stark diskutiertes Thema nicht nur in Deutschland. Die häufigste Kritik bezüglich dieses Vorsorgeparameter besteht in der fraglichen Aussagekraft des PSA-Wertes bezüglich der Notwendigkeit einer möglichen Therapie. Studien zeigten kein relevantes Absinken der krebspezifischen Mortalität nach alleinigem PSA-Screening (Ilic et al. 2013). Ebenfalls führte die konsekutive Therapie zu einer häufigen Übertherapie des Prostatakarzinoms. Für ein PSA-Screenings spricht, dass mit dem Einführen der Active Surveillance als Therapieoption eine Übertherapie verhindert werden kann. Fakt ist, dass im Vergleich von 2008 und 2013 laut dem statistischen Bundesamt deutlich weniger Männer eine radikale Prostatektomie in Deutschland erhalten haben (2008 30.530 vs. 2013 22.260). Dies ist sicherlich auf die Zunahme der Active Surveillance zurückzuführen. Die Zahlen der neuentdeckten Prostatakarzinompatienten nimmt seit 2011 ab (Robert Koch Institut 2014). Dies wird unter anderem auf die Abnahme des PSA-Screenings zurückgeführt. Aufgrund der fehlenden Frühdiagnostik ist es anzunehmen, dass das Prostatakarzinom zu einem späteren und somit zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt diagnostiziert wird. Die Zahlen der Deutschen Krebsgesellschaft aus den Jahren 2014 und 2018 unterstützen diese Vermutung. 2014 lagen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose innerhalb der Prostatakarzinomzentren die Karzinome mit 27,2% im niedrigen Risiko, 35,5% im mittleren Risiko und 24% im hoch Risikobereich vor. 2018 waren es 18% mit niedrigem Risiko, 36,5% mit mittlerem Risiko und 28,2% im Hochrisikobereich. Die Zahl der fortgeschritten und metastasierten Prostatakarzinome zum Zeitpunkt der Diagnose stieg von 5,3% auf 7,8% innerhalb der 4 Jahre (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2018)

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Kosten der Therapie beim Vorliegen eines lokal begrenzten und fortgeschrittenen Stadiums zu vergleichen, unter der Annahme, dass die Therapie eines fortgeschrittener Tumors teurer sei, als die eines lokal begrenzten Tumors.

Die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen die These der Mehrkosten eines fortgeschrittenen Tumorstatus des Prostatakarzinoms im Vergleich eines lokal begrenzten Tumorstatus.

In der Studie mit insgesamt 14012 Patienten lagen 9703 in einem lokal begrenzten Tumorstadium (pT2) und 4309 Patienten lokal fortgeschritten vor (\geq T3). Es zeigt sich, dass bei Vorliegen eines erhöhten Tumorstadiums die Therapie mit statistisch signifikanten Mehrkosten verbunden sind. Besonders deutlich zeigen sich die

Mehrkosten im fünften postoperativen Jahr aufgrund der möglichen adjuvanten Therapiekosten der Chemotherapie, der antihormonellen Therapie oder der Bestrahlungen, während bei den lokal begrenzten Tumoren häufig eine PSA-gesteuerte Nachsorge ausreicht.

In der HAROW-Studie 2007 wurden verschiedene Therapien beim lokal begrenzten Prostatakarzinom bezüglich der Kosten analysiert. Hier zeigte sich die radikale Prostatektomie aus gesundheitsökonomischer Sicht als größter Kostenfaktor für das Gesundheitssystem (Berger et al. 2007). Eine weitere Studie aus Schweden zeigte 2016 ähnliche Ergebnisse beim Vergleich der möglichen Therapien beim low-risk Prostatakarzinom. Die Therapie des metastasierten Prostatakarzinom stellte sich im Vergleich mit Radiotherapie, Enzalutamid und Abiraterone in einer Studie 2017 von Norum J et al als signifikante Kostenbelastung für das System dar (Norum und Nieder 2017).

Diese Studien verdeutlichen den relevanten Kostenfaktor der radikalen Prostatektomie und veranschaulichen eine mögliche Notwendigkeit der Einsparung möglicher weiterer Therapien und Kosten durch eine frühzeitige Therapie.

4.1 Methodik

Unser Kollektiv mit 14012 Patienten stammt aus der Datenbank der Martiniklinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf. Die Quantität des Kollektivs ist enorm und im Vergleich zu anderen Kostenanalyse-Studien überlegen. Der erfasste Zeitraum von 20 Jahren (1992-2012) sowie ein Follow-up von 5 Jahren weist auf eine ausreichend gute Aussagekraft hin und zeigt sich im Vergleich anderer Studien nicht unterlegen. Die Verteilung unserer vergleichenden Gruppen pT2 und pT3 zeigt mit knapp 70% eine klare Mehrheit zugunsten der pT2-Gruppe, mit 4309 Patienten ist die pT3 Gruppe jedoch statistisch Aussagekräftig.

4.2 Einflussgrößen

Die Kohorte wurde nach möglichen Einflussgrößen analysiert, welche Prediktoren erhöhter Kosten darstellen könnten. Es zeigten sich als statistisch signifikante Prädiktoren ein erhöhter Gleason-Score, der pT-Status, pN-Status, der R-Status und das OP-Jahr.

Ein vorliegender Gleason-Score von $4+3=7b$ oder höher zeigte sich statistisch relevant

als Prädiktor der Mehrkosten im Vergleich zum Vorliegen eines Gleason 3+3=6 Tumors. In mehreren Studien konnten die schlechtere Prognose eines Gleason 7b Tumors im Vergleich zum Gleason 6 Tumor gezeigt werden (Samaratunga et al. 2016). Die Wahrscheinlichkeit zum Übergang in ein fortgeschritteneres Stadium bei einem Gleason 7b ist erhöht und hätte dementsprechend weitere Therapien zur Folge. Dies macht die vermehrten Kosten eines Gleason 7b im Vergleich zum Gleason 6 in dieser Studie erklärbar.

Keine Signifikanz zeigt sich im Vergleich zwischen einem Gleason 7a=3+4 und einem Gleason 6. Erklärt werden könnte dies, durch die in der Literatur beschriebenen besseren Prognose eines Gleason 7a Tumors im Vergleich zum Gleason 7b. (Samaratunga et al. 2016; Epstein et al. 2016)

Die Ergebnisse bekräftigen die in der Literatur beschriebenen These, Gleason 7a und 7b einer unterschiedlichen Prognosetabelle zuzuordnen (Samaratunga et al. 2016).

Ein positiver Lymphknotenstatus (pN1) zeigte sich im Vergleich einer nicht durchgeführten Lymphadenektomie (pNx) in unserem Kollektiv als positiver Kostenprediktor. Das Vorliegen einer Lymphknotenmetastase gilt als schlechter Prognosefaktor beim Prostatakarzinom (Mills 2010). Patienten mit einem pN1-Befund, erhalten in aller Regel eine adjuvante Therapie und generieren zusätzliche Kosten. Liegt präoperativ ein low-risk Karzinom vor, ist leitliniengerecht keine zwingende Lymphadenektomie durchzuführen und somit pNx (DGU 2018). Somit lagen in der pNx-Kohorte am Ehesten lokal begrenzte Tumore vor und damit konsekutiv geringere Kosten. Dies zeigt sich auch im Vergleich der pNx und pN0-Kohorte. Da das Vorliegen eines postoperativen pN0-Status ein guter prognostischer Faktor beim Prostatakarzinom darstellt, zeigt sich kein signifikanter Kostenunterschied zur ebenfalls gut prognostischen pNx-Kohorte (Mills 2010; Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2018).

Das Vorliegen eines R1 Befundes zeigt sich in unserem Kollektiv als signifikanter Kostenprediktor im Vergleich zum R0-Befund. Die Leitlinien empfehlen bei Vorliegen eines R1-Befundes eine adjuvante Therapie durchzuführen. Liegt ein R0-Befund vor, reicht oft die PSA-gesteuerte Nachsorge (DGU 2018; Mills 2010).

Über die Jahre kann eine Zunahme der Kosten abhängig vom Operationsjahr beobachtet werden. Im Zeitraum von 20 Jahren steigerten sich die Kosten in dem Studienkollektiv im ersten postoperativen Jahr um fast 400€. Im fünften postoperativen Jahr stiegen sie auf 880€. Da in der Studie die Kosten beim Vorliegen eines pT3 Tumors im Vergleich eines pT2 Tumors statistisch überwiegen und in unserer Auswertung die pT2 sowie pT3

Tumore gleichermaßen berücksichtigt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die pT3 Tumore maßgeblich an der Kostenerhöhung beteiligt sind.

Das Alter der Patienten zeigte sich ebenfalls als statistisch signifikanter Kostenprädiktor und zeigt bei älteren Patienten einen geringeren Kostenfaktor. Dies ist sicherlich durch die Tatsache erklärbar, dass jüngere Patienten ein längeres Followup als die älteren Patienten vorweisen und somit auch konsekutiv mehr Kosten generieren.

In unsere Kohorte zeigte sich der PSA-Wert als nicht statistisch signifikant. Das Ergebnis untermauert die zahlreichen Studien zur geringen Prognoseaussagekraft des alleinigen PSA-Wertes (Schröder et al. 2014). Hier sei jedoch erwähnt, dass in dem Kollektiv präoperativ eine Vorauswahl der Patienten getroffen wurde, da Patienten mit stark erhöhtem PSA und bei Verdacht auf ein fortgeschrittenes Tumorleiden meist eher eine primäre Strahlentherapie bekommen (DGU 2018).

4.3 Studienlage im Vergleich

Die vorhandenen Studien decken sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Das ein fortgeschrittener Tumor mehr Kosten erzeugen könnte als ein lokaler Tumorbefund, wurde bereits durch verschiedene Studien suggeriert. Speziell im metastasierten Stadium ergeben sich möglicherweise aus den nachfolgenden Therapien (speziell Enzalutamid und Abiraterone) enorme ökonomische Belastungen für das Gesundheitssystem. Dies suggeriert ebenfalls eine Studie von Wen et al., dass mit Einführung der Abirateron-Therapie in den USA die Kosten der Therapien deutlich zunahm (Wen et al. 2019).

Eine Studie aus dem Jahr 2018 aus dem Iran zeigte ebenfalls, dass mit ansteigender Tumorausbreitung des Prostatakarzinoms („low-risk nonmetastatic prostate cancer, local nonmetastatic prostate cancer, local regionalized nonmetastatic prostate cancer nonresistant metastatic prostate cancer, and resistant metastatic prostate cancer“) die Therapiekosten stetig anstiegen und deckt sich mit unseren Ergebnissen (Mojahedian et al. 2019).

In Italien untersuchte 2017 ebenfalls eine Studie die Gesamtkosten des kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinoms für das Gesundheitssystem. Das Ergebnis zeigte die deutlichen Kosten speziell bei der medikamentösen Tumorthherapie (Abirateron, Enzalutamid) für das Gesundheitssystem in Italien (Restelli et al. 2017).

In Kanada schätzte eine Studie aus 2014 die Gesamtkosten zur Therapie einer Kohorte von 4000 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom auf 193.6 Millionen bis

416.3 Millionen US-Dollar (Dragomir et al. 2014).

Demgegenüber stehen die Studien zur Beurteilung der Kostenlage bei verminderter Tumorlast. Hier zeigte sich die Active Surveillance als kostengünstigere Therapie bei niedrig malignen Tumoren nach kurzem Followup (2,5 Jahren) und die radikale Prostatektomie nach längerem Followup (12 Jahre) statistisch signifikant (Brodzky et al. 2017; Brandes et al. 2016).

Vergleichende Studien zwischen einem lokal begrenztem Prostatakarzinom und einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom liegen augenblicklich nicht vor.

Die Ergebnisse der bereits vorhandenen Studien lassen jedoch auf mögliche deutliche Mehrkosten bei Vorliegen eines fortgeschrittenen Karzinoms schließen und unterstützen die Ergebnisse dieser Studie.

4.4 Limitationen der Studie

In der Studie sind einige Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Die Kosten unserer Berechnungen stammen aus dem Jahr 2014. Speziell bei den Medikamenten gibt es Unterschiede je nach Hersteller und Einkaufsjahr. Je länger die Produkte auf dem Markt sind, desto günstiger werden diese in der Regel.

Ein weiterer Faktor stellt die Form der Operation dar. Wie beschrieben kann die radikale Prostatektomie offen, laparoskopisch oder roboter-assistiert operiert werden und weisen je nach Verfahren andere Kosten auf. Speziell die roboter-assistierte Prostatektomie zeigt sich im Vergleich der offenen und laparoskopischen Operation teurer (Joseph et al. 2008).

Ebenfalls wurde in unserer Kostenanalyse die Länge des Krankenhausaufenthaltes, eventuelle Komplikationen oder eine eventuelle Teilnahme an einer nachfolgenden Rehabilitationseinrichtung nicht erfasst. Des Weiteren wurde eine eventuelle nachfolgende Erwerbsminderung des Patienten nicht in Betracht gezogen.

In unsere Kostenanalyse gehen die Kosten der uns erhobenen Medikamente und Nachuntersuchungen ein. Voraussetzung ist dementsprechend die Korrektheit der Datenbank sowie der erhobenen Daten und kann durch fehlende Angaben und Fehlerhebungen negativ beeinflusst worden sein.

5 Zusammenfassung (und Ausblick)

Das Prostatakarzinom ist bei den Männern das häufigste bösartigste Karzinom in Deutschland. Mit knapp 60000 Neuerkrankungen und knapp 14000 Sterbefällen im Jahr 2014 zeigt sich die Relevanz dieser Erkrankung für die Gesellschaft. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigt sich zwar seit 2011 rückläufig, dafür werden aber immer mehr höher maligne Tumoren diagnostiziert. Den Grund dieser Entwicklung sieht das RKI an dem Rückgang der PSA-gesteuerten Vorsorge und führe zur vermehrten Therapiebedürftigkeit höher maligner Karzinome.

Aufgrund der deutlichen Relevanz dieser Erkrankung ist es wichtig die ökonomische Bedeutung auf das Gesundheitssystem zu analysieren. Mehrere Studien zeigten bereits die enormen Kosten der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

Ziel dieser Arbeit war es, den Unterschied zwischen dem lokal begrenzten (pT2) und fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pT3) bezüglich der Therapiekosten zu analysieren und gegenüberzustellen, unter der Annahme, dass ein fortgeschrittener Tumor Mehrkosten generiert. Hierzu wurde ein Patientenkollektiv von 14012 Patienten aus der Martiniklinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ausgewertet, welche zwischen 1992 und 2012 eine radikale Prostatektomie erhalten haben und ein Tumorstadium pT2 oder pT3 aufzeigten. Anschließend wurden eventuelle Folgetherapien oder Behandlungen identifiziert und mit Kostenfaktoren belegt. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigten die zugrunde liegende Hypothese der Mehrkosten des pT3 Karzinoms im Vergleich zum pT2 Stadium, insbesondere nach einem postoperativen Followup von fünf Jahren. Weiterhin wurde nach Einflussfaktoren geschaut, welche für eventuelle Mehrkosten verantwortlich sein könnten. Hier zeigte sich ein Gleason-Score von größer 7a, ein R1-Status, ein N1-Status und das Operationsjahr als statistisch signifikante Kostenprädiktoren. Fast alle Einflussgrößen (außer dem Operationsjahr) stehen in Verbindung mit einem erhöhten Progressionsrisiko des Karzinoms und somit konsekutiv folgenden Therapiekosten. Die Ergebnisse der Studie decken sich mit den Ergebnissen der bisherigen Studienlage und suggerieren, dass die Therapie des lokalen Prostatakarzinoms im Vergleich zur Therapie eines fortgeschrittenen Karzinoms kostengünstiger zu sein scheint.

6 Abstract

Prostate carcinoma is the most common malignant carcinoma in men in Germany. With almost 60,000 new cases and almost 14,000 deaths in 2014, the relevance of this disease for society is evident. Although the incidence of prostate carcinoma has been declining since 2011, more and more higher malignant tumours are being diagnosed. The RKI sees the reason for this development in the decline in PSA-guided screening and leads to an increased need for therapy of higher malignant carcinomas.

Due to the clear relevance of this disease, it is important to analyze its economic impact on the health care system. Several studies have already shown the enormous costs of treating advanced prostate cancer.

The aim of this thesis was to analyze and compare the difference between localized (pT2) and advanced prostate cancer (pT3) in terms of therapy costs, assuming that advanced tumors generate additional costs. For this purpose, a patient collective of 14012 patients from the Martiniklinik at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf was evaluated, who received a radical prostatectomy between 1992 and 2012 and showed a tumor stage pT2 or pT3. Subsequently, possible follow-up therapies or treatments were identified and assigned cost factors.

The results of this study confirmed the underlying hypothesis of additional costs of pT3 carcinoma compared to pT2 stage, especially after a postoperative follow-up of five years. Furthermore, we looked for factors that could be responsible for possible additional costs. Here, a Gleason score greater than 7a, an R1 status, an N1 status and the year of surgery were found to be statistically significant cost predictors. Nearly all influencing factors (except the year of surgery) are associated with an increased risk of progression of the carcinoma and thus consecutively following therapy costs.

The results of the study are in line with the results of previous studies and suggest that the therapy of a local prostate carcinoma seems to be more cost-effective compared to the therapy of advanced carcinoma.

7 Abkürzungsverzeichnis

DRU – digital rektale Untersuchung

PSA – Prostata spezifisches Antigen

TRUS – transrektaler Ultraschall

MRT – Magnetresonanztomographie

RP – radikale Prostatektomie

HDR – High-Dose-Rate Brachytherapie

LDR – Low-Dose-Rate Brachytherapie

BCR – biochemisches Rezidiv

RT – Radiotherapie

ADT – Hormonbehandlung

CT – Chemotherapie

RKI – Robert-Koch-Institut

N – Nodalstatus

R – Resektionsstatus

M – Fernmetastase

8 **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Absolute Zahl von Neuerkrankungen und Sterbefällen an Prostatakrebs....	6
Abbildung 2 Therapieschema des metastasierten Prostatakarzinoms.....	21
Abbildung 3 Gleason	27
Abbildung 4 Lymphknotenstatus	28
Abbildung 5 Einflussgrößen	29
Abbildung 6 Häufigkeiten der Einflussgrößen	30
Abbildung 7 Vergleich der Kosten	31
Abbildung 8 Steigerung der Kosten.....	32
Abbildung 9 Kostenentwicklung anhand des OP-Jahres	33
Abbildung 10 Multivariable Analyse der Prädiktion nach 5 Jahren	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 PI-RADS Klassifikation.....	11
Tabelle 2 TNM Prostatakarzinom nach UICC 2017.....	13
Tabelle 3 Graduierung.....	14
Tabelle 4 Gleason-Score nach ISUP	14
Tabelle 5 Kosten der Therapien	26

9 Literaturverzeichnis

- Abuzallouf, Sadeq; Dayes, Ian; Lukka, Himu (2004): Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. In: *The Journal of urology* 171 (6 Pt 1), S. 2122–2127.
- Anderson, J. (2003): The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. In: *BJU international* 91 (5), S. 455–461. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04026.x.
- Ansmann, Lena; Winter, Nicola; Ernstmann, Nicole; Heidenreich, Axel; Weissbach, Lothar; Herden, Jan (2018): Health-related quality of life in active surveillance and radical prostatectomy for low-risk prostate cancer: a prospective observational study (HAROW - Hormonal therapy, Active Surveillance, Radiation, Operation, Watchful Waiting). In: *BJU international* 122 (3), S. 401–410. DOI: 10.1111/bju.14215.
- Bader, Pia; Burkhard, Fiona C.; Markwalder, Regula; Studer, Urs E. (2002): Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? In: *The Journal of urology* 168 (2), 514-8; discussion 518.
- Barentsz, Jelle O.; Weinreb, Jeffrey C.; Verma, Sadhna; Thoeny, Harriet C.; Tempany, Clare M.; Shtern, Faina et al. (2015): Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. In: *European urology* 69 (1), S. 41–49. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.038.
- Berger, Andreas P.; Deibl, Martina; Strasak, Alexander; Bektic, Jasmin; Pelzer, Alexandre E.; Klocker, Helmut et al. (2007): Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. In: *Urology* 69 (1), S. 134–138. DOI: 10.1016/j.urology.2006.09.018.
- Berthold, Dominik R.; Pond, Gregory R.; Soban, Freidele; Wit, Ronald de; Eisenberger, Mario; Tannock, Ian F. (2008): Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (2), S. 242–245. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008.
- Bill-Axelson, Anna; Holmberg, Lars; Ruutu, Mirja; Häggman, Michael; Andersson, Swen-Olof; Bratell, Stefan et al. (2005): Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. In: *The New England journal of medicine* 352 (19), S. 1977–1984. DOI: 10.1056/NEJMoa043739.
- Bono, Johann Sebastian de; Oudard, Stephane; Ozguroglu, Mustafa; Hansen, Steinbjørn; Machiels, Jean-Pascal; Kocak, Ivo et al. (2010): Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. In: *Lancet (London, England)* 376 (9747), S. 1147–1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- Brandes, Alina; Koerber, Florian; Schwarzkopf, Larissa; Hunger, Matthias; Rogowski, Wolf H.; Waidelich, Raphaela (2016): Costs of conservative management of early-stage

- prostate cancer compared to radical prostatectomy—a claims data analysis. In: *BMC health services research* 16 (1), S. 664. DOI: 10.1186/s12913-016-1886-4.
- Bratt, Ola (2002): Hereditary prostate cancer: clinical aspects. In: *The Journal of urology* 168 (3), S. 906–913. DOI: 10.1097/01.ju.0000024402.67529.ca.
- Brodzky, Valentin; Varga, Péter; Gimesi-Országh, Judit; Fadgyas-Freyler, Petra; Boncz, Imre; Nyirády, Péter et al. (2017): Long-term costs and survival of prostate cancer: a population-based study. In: *International urology and nephrology* 49 (10), S. 1707–1714. DOI: 10.1007/s11255-017-1669-9.
- Carter, H. B.; Pearson, J. D.; Metter, E. J.; Brant, L. J.; Chan, D. W.; Andres, R. et al. (1992): Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. In: *JAMA* 267 (16), S. 2215–2220.
- Catalona, William J.; Richie, Jerome P.; Ahmann, Frederick R.; Hudson, M'Liss A.; Scardino, Peter T.; Flanigan, Robert C. et al. (2017): 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. In: *The Journal of urology* 197 (2S), S200-S207. DOI: 10.1016/j.juro.2016.10.073.
- DeMarzo, Angelo M.; Nelson, William G.; Isaacs, William B.; Epstein, Jonathan I. (2003): Pathological and molecular aspects of prostate cancer. In: *Lancet (London, England)* 361 (9361), S. 955–964. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12779-1.
- Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (2018): Kennzahlauswertung 2017 Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren. Hg. v. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Berlin. Online verfügbar unter <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs.html>.
- DGU (2018): S3 Leitlinie Prostatakarzinom. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Online verfügbar unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.
- Diamond, Terrence H.; Higano, Celestia S.; Smith, Matthew R.; Guise, Theresa A.; Singer, Frederick R. (2004): Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. In: *Cancer* 100 (5), S. 892–899. DOI: 10.1002/cncr.20056.
- Dragomir, Alice; Dinea, Daniela; Vanhuysse, Marie; Cury, Fabio L.; Aprikian, Armen G. (2014): Drug costs in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer in Canada. In: *BMC health services research* 14, S. 252. DOI: 10.1186/1472-6963-14-252.
- Epstein, J. I.; Pizov, G.; Walsh, P. C. (1993): Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. In: *Cancer* 71 (11), S. 3582–3593.
- Epstein, Jonathan I.; Amin, Mahul B.; Reuter, Victor E.; Humphrey, Peter A. (2017): Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. In: *The*

American journal of surgical pathology 41 (4), e1-e7. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000820.

Epstein, Jonathan I.; Egevad, Lars; Amin, Mahul B.; Delahunt, Brett; Srigley, John R.; Humphrey, Peter A. (2016): The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. In: *The American journal of surgical pathology* 40 (2), S. 244–252. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530.

Epstein, Jonathan I.; Feng, Zhaoyong; Trock, Bruce J.; Pierorazio, Phillip M. (2012): Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. In: *European urology* 61 (5), S. 1019–1024. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.050.

Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Dyba, T.; Randi, G.; Bettio, M. et al. (2018): Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 103, S. 356–387. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.

Filson, Christopher P.; Natarajan, Shyam; Margolis, Daniel J.A.; Huang, Jiaoti; Lieu, Patricia; Dorey, Frederick J. et al. (2016): Prostate cancer detection with MR-ultrasound fusion biopsy: the role of systematic and targeted biopsies. In: *Cancer* 122 (6), S. 884–892. DOI: 10.1002/cncr.29874.

Gillessen, S.; Omlin, A.; Attard, G.; Bono, J. S. de; Efstathiou, E.; Fizazi, K. et al. (2016): Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. DOI: 10.1093/annonc/mdw180.

Hamdy, Freddie C.; Donovan, Jenny L.; Lane, J. Athene; Mason, Malcolm; Metcalfe, Chris; Holding, Peter et al. (2016): 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. In: *The New England journal of medicine* 375 (15), S. 1415–1424. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220.

Heidenreich, Axel; Aus, Gunnar; Bolla, Michel; Joniau, Steven; Matveev, Vsevolod B.; Schmid, Hans Peter; Zattoni, Filliberto (2008): EAU guidelines on prostate cancer. In: *European urology* 53 (1), S. 68–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.09.002.

Heijnsdijk, E. A. M.; Carvalho, T. M. de; Auvinen, A.; Zappa, M.; Nelen, V.; Kwiatkowski, M. et al. (2015): Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. In: *Journal of the National Cancer Institute* 107 (1), S. 366. DOI: 10.1093/jnci/dju366.

Ilic, Dragan; Neuberger, Molly M.; Djulbegovic, Mia; Dahm, Philipp (2013): Screening for prostate cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), CD004720. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.

James, Nicholas D.; Sydes, Matthew R.; Clarke, Noel W.; Mason, Malcolm D.; Dearnaley, David P.; Spears, Melissa R. et al. (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. In: *Lancet (London, England)* 387 (10024), S. 1163–1177. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.

Joseph, Jean V.; Leonhardt, Ann; Patel, Hitendra R. H. (2008): The cost of radical prostatectomy: retrospective comparison of open, laparoscopic, and robot-assisted approaches. In: *Journal of robotic surgery* 2 (1), S. 21–24. DOI: 10.1007/s11701-007-0052-8.

Kuban, Deborah A.; Tucker, Susan L.; Dong, Lei; Starkschall, George; Huang, Eugene H.; Cheung, M. Rex et al. (2008): Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 70 (1), S. 67–74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.054.

Kurahashi, Norie; Sasazuki, Shizuka; Iwasaki, Motoki; Inoue, Manami; Tsugane, Shoichiro (2008): Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. In: *American journal of epidemiology* 167 (1), S. 71–77. DOI: 10.1093/aje/kwm249.

Kushi, Lawrence H.; Byers, Tim; Doyle, Colleen; Bandera, Elisa V.; McCullough, Marji; McTiernan, Anne et al. (2006): American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. In: *CA: a cancer journal for clinicians* 56 (5), 254-81; quiz 313-4.

Lee, Ho Yun; Lee, Hak Jong; Byun, Seok-Soo; Lee, Sang Eun; Hong, Sung Kyu; Kim, Seung Hyup (2009): Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. In: *Korean journal of radiology* 10 (3), S. 244–251. DOI: 10.3348/kjr.2009.10.3.244.

Loblaw, D. Andrew; Virgo, Katherine S.; Nam, Robert; Somerfield, Mark R.; Ben-Josef, Edgar; Mendelson, David S. et al. (2007): Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (12), S. 1596–1605. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.1949.

Ma, R. W-L; Chapman, K. (2009): A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. In: *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association* 22 (3), 187-99; quiz 200-2. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2009.00946.x.

Manski, Dirk (Ausgabe 2017): Urologielehrbuch.de. 2017. Aufl. Stadtbergen.

Michaud, D. S.; Augustsson, K.; Rimm, E. B.; Stampfer, M. J.; Willet, W. C.; Giovannucci, E. (2001): A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. In: *Cancer causes & control : CCC* 12 (6), S. 557–567.

Mills, Stacey E. (2010): Sternberg's diagnostic surgical pathology. 5. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Online verfügbar unter <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=booktext&D=books&AN=01412556>.

- Mistry, Kishor; Cable, Greg (2003): Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. In: *The Journal of the American Board of Family Practice* 16 (2), S. 95–101.
- Mojahedian, Mohammad M.; Toroski, Mahdi; Keshavarz, Khosro; Aghili, Mahdi; Zeyghami, Shahryar; Nikfar, Shekoufeh (2019): Estimating the Cost of Illness of Prostate Cancer in Iran. In: *Clinical therapeutics* 41 (1), S. 50–58. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.11.001.
- Nair, B.; Wilt, T.; MacDonald, R.; Rutks, I. (2002): Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), CD003506. DOI: 10.1002/14651858.CD003506.
- Norum, Jan; Nieder, Carsten (2017): Treatments for Metastatic Prostate Cancer (mPC): A Review of Costing Evidence. In: *PharmacoEconomics* 35 (12), S. 1223–1236. DOI: 10.1007/s40273-017-0555-8.
- Nuttall, Martin; van der Meulen, Jan; Phillips, Nirree; Sharpin, Carlos; Gillatt, David; McIntosh, Gregor; Emberton, Mark (2004): A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. In: *The Journal of urology* 172 (6 Pt 1), S. 2145–2152.
- Parimi, Vamsi; Goyal, Rajen; Poropatich, Kate; Yang, Ximing J. (2014): Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. In: *American Journal of Clinical and Experimental Urology* 2 (4), S. 273–285.
- Parker, C.; Nilsson, S.; Heinrich, D.; Helle, S. I.; O'Sullivan, J. M.; Fosså, S. D. et al. (2013): Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. In: *The New England journal of medicine* 369 (3), S. 213–223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
- Partin, A. W.; Catalona, W. J.; Southwick, P. C.; Subong, E. N.; Gasiorn, G. H.; Chan, D. W. (1996): Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. In: *Urology* 48 (6A Suppl), S. 55–61.
- Peisch, Sam F.; van Blarigan, Erin L.; Chan, June M.; Stampfer, Meir J.; Kenfield, Stacey A. (2017): Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. In: *World journal of urology* 35 (6), S. 867–874. DOI: 10.1007/s00345-016-1914-3.
- Restelli, Umberto; Ceresoli, Giovanni Luca; Croce, Davide; Evangelista, Laura; Maffioli, Lorenzo Stefano; Gianoncelli, Letizia; Bombardieri, Emilio (2017): Economic burden of the management of metastatic castrate-resistant prostate cancer in Italy: a cost of illness study. In: *Cancer management and research* 9, S. 789–800. DOI: 10.2147/CMAR.S148323.
- Robert Koch Institut (2014): Krebsdaten.de. Hg. v. Robert Koch Institut. Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.htm.

- Román, María Dolores; Niclis, Camila; Aballay, Laura Rosana; Lantieri, María Josefina; Díaz, María Del Pilar; Muñoz, Sonia Edith (2018): Do Exposure to Arsenic, Occupation and Diet Have Synergistic Effects on Prostate Cancer Risk? In: *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP* 19 (6), S. 1495–1501. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1495.
- Ryan, Charles J.; Smith, Matthew R.; Fizazi, Karim; Saad, Fred; Mulders, Peter F. A.; Sternberg, Cora N. et al. (2015): Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. In: *The Lancet. Oncology* 16 (2), S. 152–160. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.
- Samaratunga, Hemamali; Delahunt, Brett; Yaxley, John; Srigley, John R.; Egevad, Lars (2016): From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. In: *Scandinavian journal of urology* 50 (5), S. 325–329. DOI: 10.1080/21681805.2016.1201858.
- Scher, Howard I.; Fizazi, Karim; Saad, Fred; Taplin, Mary-Ellen; Sternberg, Cora N.; Miller, Kurt et al. (2012): Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. In: *The New England journal of medicine* 367 (13), S. 1187–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
- Schlemmer, Heinz-Peter (2017): Multiparametrische MR-Bildgebung beim Prostatakarzinom. In: *Radiologie up2date* 17 (01), S. 43–60. DOI: 10.1055/s-0042-122604.
- Schröder, Fritz H.; Hugosson, Jonas; Roobol, Monique J.; Tammela, Teuvo L. J.; Zappa, Marco; Nelen, Vera et al. (2014): Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. In: *Lancet (London, England)* 384 (9959), S. 2027–2035. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0.
- Sharkey, Jerrold; Cantor, Alan; Solc, Zucel; Huff, William; Chovnick, Stanley D.; Behar, Raymond J. et al. (2005): 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. In: *Brachytherapy* 4 (1), S. 34–44. DOI: 10.1016/j.brachy.2004.12.001.
- Steiger, Philipp; Thoeny, Harriet C. (2016): Prostate MRI based on PI-RADS version 2: how we review and report. In: *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society* 16, S. 9. DOI: 10.1186/s40644-016-0068-2.
- Trump, Donald L. (2013): Commentary on "Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy." Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators, Genitourinary Medical Oncology Program, Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, CA. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-48 Epub 2012 Dec 10; *N Engl J Med*

2013;368(6):584. In: *Urologic oncology* 31 (8), S. 1846. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.08.012.

Wen, Lonnie; Yao, Jianying; Valderrama, Adriana (2019): Evaluation of Treatment Patterns and Costs in Patients with Prostate Cancer and Bone Metastases. In: *Journal of managed care & specialty pharmacy* 25 (3-b Suppl), S1-S11. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.3-b.s1.

Whittemore, A. S.; Kolonel, L. N.; Wu, A. H.; John, E. M.; Gallagher, R. P.; Howe, G. R. et al. (1995): Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. In: *Journal of the National Cancer Institute* 87 (9), S. 652–661.

Wilt, Timothy J.; Jones, Karen M.; Barry, Michael J.; Andriole, Gerald L.; Culkin, Daniel; Wheeler, Thomas et al. (2017): Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. In: *The New England journal of medicine* 377 (2), S. 132–142. DOI: 10.1056/NEJMoa1615869.

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt Herrn Professor Markus Graefen und Herrn Burkhard Beyer für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Ebenfalls möchte ich mich besonders bei meinen Eltern Sabine und Andreas Schneider bedanken, die stets an meiner Seite standen und mir durch ihre Unterstützung das Studium überhaupt erst möglich gemacht haben.

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11 Eidesstattliche Erklärung

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

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

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

Unterschrift: