

**Überlebensraten beim Prostatakarzinom in Abhängigkeit der Primärtherapie:
Eine registerbasierte Auswertung**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Kilian Frederick Durka

geboren am 02.08.1992 in Pegnitz

Betreuer: PD Dr. med Daniel Medenwald

Gutachterinnen:

1. Frau Prof. Andrea Wittig, Jena
2. Frau Prof. Eva Kantelhardt, Halle

Datum der Verteidigung: 03.03.2023

Referat

Für die Therapie des lokalen Prostatakarzinoms stehen mit der radikalen Prostatektomie sowie der Strahlentherapie laut aktueller S3-Leitlinie zwei Therapieverfahren zu Verfügung. Bei fehlenden Daten aus einem aktuellen, prospektiv randomisierten Vergleich herrscht aktuell Unklarheit über mögliche Unterschiede bzgl. des krankheitsspezifischen Überlebens zwischen den beiden Therapiemodalitäten.

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer repräsentativen Kohorte von Fällen mit lokalem Prostatakarzinom das Gesamt- und krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Primärtherapie zu analysieren. Hierzu wurden Daten aus den klinischen Krebsregistern Halle und Regensburg der Jahre 2000 bis 2015 angefordert und so bearbeitet, dass eine Auswertung möglich war. Initial bestand der Datensatz aus insgesamt rund 12.200 Patienten, von denen nach Anwendung der Einschlusskriterien wie dem Vorhandensein eines PSA-Werts und eines Gleason-Scores sowie dem Ausschluss von metastasierten Stadien 1913 Patienten verblieben.

Eine primäre Therapie durch eine Operation war durchweg mit längeren Überlebenszeiten assoziiert. So betrug die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate in dieser Gruppe 95,9%, bei den bestrahlten Patienten lag diese bei 90,8%. Ähnliches spiegelte sich im krankheitsspezifischen Überleben wider, wo die operierten Patienten mit einer kumulativen 5-Jahres-Mortalitätsrate von 2,1% Vorteile gegenüber den bestrahlten Patienten mit 5,6% hatten. In der Cox-Regressionsanalyse betrug für die Gruppe der Strahlentherapie das Risiko zu versterben nach Adjustierung das 1,9-fache (95% KI 1,3 - 2,8) im Vergleich zur Gruppe der Operierten. Das krankheitsspezifische Sterberisiko lag für die bestrahlten Patienten nach Adjustierung beim 1,9-fachen (95% KI 0,8-4,8) gegenüber den operierten Patienten.

Zusammenfassend lässt sich eine Assoziation von der Strahlentherapie mit einer höheren Gesamt- und krankheitsspezifischen Mortalität und damit ein Überlebensvorteil für die Gruppe der Operierten feststellen. Relativierend muss hinzugefügt werden, dass das mutmaßliche Confounding durch Komorbiditäten aufgrund mangelnder Datenlage in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Es bleibt abzuwarten, ob im Rahmen prospektiver Studien neue Bestrahlungstechniken einen Vorteil gegenüber bestehenden Techniken bieten. Insgesamt bieten klinische Krebsregister gute Voraussetzungen bzgl. der verfügbaren Daten, auch wenn in der Meldepraxis bei sowohl Qualität, wie auch Quantität der Meldungen Defizite bestehen.

Durka, Kilian Frederick: Überlebensraten beim Prostatakarzinom in Abhängigkeit der Primärtherapie: Eine registerbasierte Auswertung, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 74 Seiten, 2022

Abkürzungsverzeichnis

5/10-JÜR - 5/10-Jahres-Überlebensrate

5/10-JMR - 5/10-Jahres-Mortalitätsrate

AS - Active-Surveillance

EBRT - Extern Beam Radiation Therapy

GKR - Gemeinsames Krebsregister von Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Thüringen, Sachsen und Sachsen-Anhalt

HR - Hazard Ratio

HT – Hormontherapie

IMRT - Intensitätsmodulierte Radiotherapie

KI - Konfidenzintervall

OP - Operation

PSA - Prostataspezifisches Antigen

RP(VE) - Radikale Prostatovesikulektomie

RT – Radiotherapie

SEER - Surveillance Epidemiology and End results

ST – Strahlentherapie

TNM-System - Tumor, Nodus, Metastase-System

TRUS - Transrektaler Ultraschall

UICC - Union for International Cancer Control

WW - Watchful-Waiting

Inhaltsverzeichnis

Referat

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	- 1 -
1.1	Epidemiologie	- 1 -
1.2	Pathogenese und Risikofaktoren	- 2 -
1.3	Früherkennung und Diagnostik	- 3 -
1.3.1	Digital-Rektale Untersuchung (DRU)	- 3 -
1.3.2	Prostata spezifisches Antigen (PSA)	- 4 -
1.3.3	Bildgebende Verfahren	- 5 -
1.3.4	Stanzbiopsie und Grading	- 6 -
1.3.5	Staging und Risikoklassifikation	- 7 -
1.4	Therapie des lokalen Prostatakarzinoms	- 8 -
1.4.1	Radikale Prostatovesikulektomie (RPVE)	- 9 -
1.4.2	Perkutane Strahlentherapie (EBRT)	- 10 -
1.4.3	Studienlage	- 11 -
1.5	Krebsregister	- 13 -
1.5.1	Einführung	- 13 -
1.5.2	Aufgaben der Krebsregister	- 13 -
1.5.3	Gesetzliche Grundlagen	- 14 -
1.5.4	Datenerhebung und Aufbau klinischer Krebsregister	- 14 -
2	Zielstellung	- 16 -
3	Patienten und Methoden	- 17 -
3.1	Patientenkollektiv	- 17 -
3.2	Analysemethoden	- 18 -
4	Ergebnisse	- 20 -

4.1	Deskriptive Statistik	- 20 -
4.1.1	Risikoklassifikation	- 20 -
4.1.2	Therapie	- 20 -
4.1.3	Alter	- 22 -
4.1.4	PSA, Gleason-Score und Tumorstadium	- 23 -
4.1.5	Progression	- 23 -
4.2	Gesamtüberleben	- 27 -
4.2.1	Gesamtkohorte	- 27 -
4.2.2	Risikoklassifikation	- 28 -
4.2.3	Therapie	- 29 -
4.2.4	Altersgruppen	- 34 -
4.3	Kumulative Inzidenz Krankheitsspezifische Mortalität	- 35 -
4.3.1	Gesamtkohorte	- 35 -
4.3.2	Risikoklassifikation	- 37 -
4.3.3	Therapie	- 37 -
4.3.4	Altersgruppen	- 42 -
4.4	Regressionsmodelle - Gesamtüberleben	- 43 -
4.4.1	Gesamtkohorte	- 43 -
4.4.2	Subgruppenanalyse	- 45 -
4.5	Regressionsmodelle – krankheitsspezifisches Überleben	- 47 -
4.5.1	Gesamtkohorte	- 47 -
4.5.2	Subgruppenanalyse	- 49 -
5	Diskussion	- 51 -
5.1	Kohortenzusammensetzung im Vergleich	- 51 -
5.1.1	Risikoklassifikation und Tumorstadium	- 51 -
5.1.2	Therapie	- 52 -
5.1.3	Alter	- 53 -
5.2	Gesamtüberleben im Vergleich	- 54 -

5.3	Krankheitsspezifisches Überleben im Vergleich	- 57 -
5.4	Stärken und Limitationen	- 61 -
6	Zusammenfassung	- 62 -
7	Literaturverzeichnis	- 64 -
8	Thesen	- 74 -
	Anhang	
	Erklärungen	
	Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist das häufigste Karzinom des Mannes und hatte 2016 einen Anteil von 22,7% an allen Krebsneuerkrankungen. Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland insgesamt ca. 59.000 Männer an Prostatakrebs, wobei in knapp zwei Drittel der Fälle das UICC-Stadium I und II, also ein lokal begrenztes Stadium vorlag. Gleichzeitig verstarben im selben Zeitraum insgesamt ca. 14.400 daran. Die altersstandardisierte Inzidenzrate betrug demnach 91,6 pro 100.000 und die altersstandardisierte Sterberate 19,5 pro 100.00 im Jahr 2016. Mit einem Anteil von 11,6% an allen tumorbedingten Todesfällen war das Prostatakarzinom im Jahr 2016 die zweithäufigste Krebstodesursache. Das relative 5-Jahres-Überleben in Deutschland betrug im Jahr 2016 89% (Robert-Koch-Institut 2019b).

Im internationalen Vergleich fällt auf, dass die Neuerkrankungsrate in skandinavischen und baltischen Ländern deutlich höher als in Deutschland liegt. So lag diese 2012 in Norwegen mit 193,2 pro 100.000 EU-weit am höchsten (Ferlay et al. 2013). Die altersstandardisierte Mortalitätsrate ist Nordeuropa ebenfalls höher als in Deutschland, mit einem Maximum von 36,1 pro 100.00 in Litauen. In Asien sind die Inzidenzraten deutlich niedriger als in Mitteleuropa, wengleich im Verlauf des letzten Jahrzehnts ein Anstieg vor allem in höher entwickelten Ländern zu beobachten war. Dies wird mit veränderten Ernährungsgewohnheiten im Zusammenhang gebracht (Kimura und Egawa 2018). Dagegen erkrankten US-amerikanische Männer afroamerikanischer Herkunft mit einer altersstandardisierten Inzidenzrate von 185,4 deutlich häufiger am Prostatakarzinom (Haas et al. 2008). Es lassen sich somit Risikogruppen nach der ethnischen Herkunft beschreiben: Männer afroamerikanischer Herkunft, gefolgt von weißen Männern, haben ein höheres Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Deutlich geringer ist das Risiko dagegen für spanisch- und lateinamerikanisch-stämmige US-Amerikaner, am geringsten für Männer japanischer bzw. südostasiatischer Herkunft (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program 2010). Diese Untersuchungen unterstützen die Hypothese, dass genetische Faktoren sowie durch den Lebensstil bedingte Faktoren dem erhöhten Risiko zugrunde liegen (Bunker et al. 2002).

1.2 Pathogenese und Risikofaktoren

Die aktuell anerkannte Hypothese hinsichtlich der Pathogenese (Leitlinienprogramm Onkologie 2021) beschreibt eine zunächst androgen-unabhängige Entwicklung mit einer entzündlichen Komponente, welche Folge einer Infektion und evtl. damit einhergehender Prostatitis sein kann. Oxidativer Stress und epigenetische Vorgänge sind weitere Bestandteile dieser Phase, letztendlich kommt es zu einer proliferativen und entzündlichen Atrophie des Epithels. Anschließend folgt eine androgen-sensitive Phase, in der sich zunächst eine intraepitheliale Neoplasie und daraus entstehend ein Karzinom bildet (Nelson 2007). Diese Hypothese wird gestützt von der nachgewiesenen Assoziation einer stattgehabten Prostatitis mit einem höheren Risiko für das Auftreten eines Prostatakarzinoms (Dennis et al. 2002).

Als wichtigster Risikofaktor ist das Alter anzusehen. So steigt die Inzidenz ab der Altersgruppe der 50-54-Jährigen an und erreicht ihr höchstes Niveau in der Gruppe der 75-79-Jährigen mit rund 650 pro 100.000. Das Erkrankungsrisiko ist stark altersabhängig. So beträgt es bei einem 35-jährigen Mann unter 0,1%, dass er in den nächsten 10 Jahren an einem Prostatakarzinom erkrankt. Dieses Risiko steigt bei 55-jährigen auf 2,1% und erreicht bei 65-jährigen mit 5,1% und 5,2% bei 75-jährigen seinen Höhepunkt. Das Lebenszeitrisko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, beträgt 10,9% (Robert-Koch-Institut 2019a). Das Erkrankungsrisiko beträgt für Männer unter 40 Jahren 1 zu 19.299 (<0,1%), für Männer zwischen 40 und 59 Jahren 1 zu 45 (2,2%) und für Männer im Alter von 60-79 Jahren 1 zu 7 (14,3%) (Jemal et al. 2004).

Autopsiestudien folgend beträgt das Risiko für einen 75-jährigen amerikanischen Mann an einem histopathologisch erkennbaren Prostatakarzinom zu leiden ca. 42% (Scardino et al. 1992). Daten aus deutschen Autopsiestudien liegen nicht vor. Die durch Autopsiestudien ermittelte Prävalenz liegt zwischen 70/100.000 für US-afroamerikanische Männer und 14/100.000 für griechische Männer (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Es ist eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms zu beobachten. Wenn der Vater und mindestens ein Bruder betroffen sind, steigt das Risiko, selbst am Prostatakarzinom zu erkranken auf das bis zu 2,3-fache an. Ist nur Bruder oder Vater betroffen, beträgt es das bis zu 2,1-fache (Chen et al. 2008). Eine andere Untersuchung beziffert für die o.g. Situationen das Risiko auf das bis zu 3,5-fache bzw. das bis zu 2,5-fache, im Vergleich zur Situation, wenn kein Verwandter ersten Grades betroffen ist. Dabei scheint das Risiko umso größer zu werden, je jünger die Verwandten zum Zeitpunkt der Diagnose waren (Johns und Houlston 2003). Der bekannte Zusammenhang zwischen höherem sozioökonomischen Status und einer höheren krebsspezifischen Mortalität ist auch beim Prostatakarzinom zu beobachten (Hebert et al. 1998).

1.3 Früherkennung und Diagnostik

In Deutschland sollten Männer über 45 Jahren und mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren auf die Möglichkeit einer Früherkennung hingewiesen werden. Die von den gesetzlichen Krankenkassen angebotenen Früherkennungsmaßnahmen umfassen einmal jährlich die Frage nach Beschwerden oder anderen gesundheitlichen Veränderungen des harnableitenden Systems und der Geschlechtsorgane. Darüber hinaus ist die klinische Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane und Lymphknoten sowie die digital-rektale Untersuchung (DRU) der Prostata Teil der Früherkennungsmaßnahmen. Die Bestimmung des PSA-Wertes soll angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Ziel der Früherkennung ist es, therapiebedürftige Tumoren bei asymptomatischen Männern mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren zu erkennen (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Im Zentrum der Primärdiagnostik steht die Durchführung einer Prostatastanzbiopsie zur histologischen Sicherung eines vorliegenden Prostatakarzinoms.

1.3.1 Digital-Rektale Untersuchung (DRU)

Die digital-rektale Untersuchung der Prostata ist eine schnelle, kostengünstige und leicht verfügbare Untersuchungsmethode. Dabei tastet der Untersucher die Prostata vom Enddarm aus und kann die Konsistenz der Prostata beurteilen. Dabei ist eine sogenannte prallelastische Konsistenz der Normalbefund. Dies entspricht der Konsistenz der Handinnenfläche. Abweichungen von dieser Konsistenz, wie z.B. eine derbe, höckerige Oberfläche stellen einen suspekten Befund dar. Die digital-rektale Untersuchung ist sehr untersucherabhängig und weist eine Spezifität von 83,6% und eine Sensitivität von 53,2% auf (Mistry und Cable 2003). Eine ältere Metaanalyse ergab eine Spezifität von 94% und einen negativen Prädiktiven Wert von 99% (Hoogendam et al. 1999).

Die alleinige Aussagekraft der digital-rektalen Untersuchung ist relativ gering. Deswegen rät die amerikanische nationale Krebsleitlinie von der Durchführung der DRU als alleinige Früherkennungsuntersuchung ab (National Comprehensive Cancer Network 2019a). Stattdessen empfiehlt sie eine Durchführung bei erhöhtem PSA-Wert oder auf ausdrücklichen Wunsch und nach ausführlicher Aufklärung des Patienten, was auch in Deutschland gängige Praxis ist (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

1.3.2 Prostata spezifisches Antigen (PSA)

Das PSA wird in der Prostata synthetisiert und ist damit eine organspezifische Protease, welche das Sperma verflüssigt. Die Konzentration des Wertes ist abhängig von der Größe der Prostata und kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden. Der PSA-Wert ist kein krebsspezifischer Wert, sodass bei der Mehrheit der Männer mit erhöhten Werten kein Prostatakarzinom vorliegt (National Comprehensive Cancer Network 2019a). Mit steigenden PSA-Werten steigt zwar das Risiko, an einem durch Stanzbiopsie detektierbaren Prostatakarzinom zu erkranken. Gleichzeitig gibt es allerdings keinen Wert, der ein Karzinom ausschließt oder nachweist. Nach Ergebnissen des PCP-Trial betrug die Sensitivität 31% und die Spezifität 87% für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms bei Verwendung eines Cut-Off Wertes von 3,1 ng/ml für die PSA-Konzentration im Serum (Thompson et al. 2005).

Die Frequenz mit der eine Bestimmung der PSA-Werte im Verlaufe der Früherkennung durchgeführt werden sollte, ist Gegenstand aktueller Forschung. Ziel ist es, die größte mortalitätssenkende Wirkung zu erzielen und gleichzeitig die Überbehandlung zu senken (National Comprehensive Cancer Network 2019a). In der Früherkennung soll die Bestimmung des PSA-Werts ab 45 Jahren angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2021), auch die Leitlinie des amerikanischen National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) empfiehlt mehrheitlich einen Beginn des PSA-basierten Screenings ab 45 Jahren. Männer über 70 Jahren sollen kein Screening erhalten (Grossman et al. 2018, S. 1901) (Lilja et al. 2011, S. 1210). Zusätzlich soll kein PSA-Screening bei einer Lebenserwartung von unter 10 Jahren angeboten werden (National Comprehensive Cancer Network 2019a). Hintergrund der eingeschränkten Empfehlung ist das Phänomen der Überdiagnostik und Übertherapie. Dies liegt vor, wenn ein Prostatakarzinom entdeckt oder behandelt wird, welches den Patienten nicht in seiner Lebenserwartung einschränkt. Abhängig vom initialen PSA-Wert wird entweder eine Kontrolle in einem unterschiedlich definierten Zeitraum oder eine Prostatastanzbiopsie als Mittel zur Primärdiagnose abgeleitet. Genaue Kontrollintervalle, PSA-Konzentrationen und PSA-Konzentrations-Anstiege zur Stellung der Biopsieindikation werden in deutschen und amerikanischen Leitlinien unterschiedlich angegeben (National Comprehensive Cancer Network 2019a) (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Das PSA-gestützte Screening wird kontrovers diskutiert, da die Datenlage bezüglich einer signifikanten Verringerung des prostatakrebspezifischen Überlebens oder des Gesamtüberlebens durch das PSA-Screening in Metaanalysen uneindeutig ist. So findet sich auf der einen Seite keine signifikante Verringerung (Ilic et al. 2013), wohingegen eine andere Untersuchung ebenjene nachweist (Schröder et al. 2014). Der ERSCP-Studie folgend wiegt die nachgewiesene Lebenszeitverlängerung durch das PSA-basierte Screening nicht die negativen Folgen der

Übertherapie auf, da es zu einem Verlust der QALY (quality adjusted life years) kommt (Heijnsdijk et al. 2012). Diese insgesamt uneindeutige Situation führte dazu, dass die Gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland nicht die Kosten des PSA-Screenings nicht übernehmen und diese somit als privat zu zahlende individuelle Gesundheitsleistung (IGEL) angeboten wird.

1.3.3 Bildgebende Verfahren

Im Rahmen der Früherkennung wird standardmäßig keine bildgebende Diagnostik durchgeführt. Ergibt sich dagegen aufgrund von Ergebnissen der digital-rektalen Untersuchung, des PSA-Werts oder der Anamnese ein begründeter Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, so schließen sich verschiedene Untersuchungen im Rahmen der dann erfolgenden Primärdiagnostik an (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

1.3.3.1 Ultraschall

Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann laut deutscher Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2021) als ergänzende, aber nicht alleinige bildgebende Untersuchung im Rahmen der Primärdiagnostik durchgeführt werden, wohingegen sie als Früherkennungsuntersuchung keinen Stellenwert hat. Hintergrund ist eine recht geringe Spezifität und Sensitivität des TRUS, die in etwa dem Niveau der DRU entspricht. So lag die Spezifität bei 89% und die Sensitivität bei 64% für einen isolierten transrektalen Ultraschall (Tamsel et al. 2008). Die Ungenauigkeit beim Detektieren entsteht, da sich Prostatakarzinome hypoechogen (60%), aber auch iso- (25%) oder hyperechogen (15%) darstellen können (Wannenmacher et al. 2013, S. 730). Nichtsdestotrotz wird der transrektale Ultraschall vor allem präoperativ zur Volumenbestimmung der Prostata verwendet. Ein wichtiger und standardmäßiger Bestandteil ist der TRUS darüber hinaus als Hilfsmittel bei der Prostatastanzbiopsie.

1.3.3.2 Magnetresonanztomografie (MRT)

Die MRT soll, wenngleich ausdrücklich nicht standardmäßig (Leitlinienprogramm Onkologie 2021), im Vorfeld der Prostatastanzbiopsie durchgeführt werden, wenn genügend Expertise in der Auswertung von Prostata-MRTs besteht. Ziel ist, die Detektion relevanter Prostatakarzinome zu verbessern und die Anzahl der Biopsien sowie die Detektion klinisch inapparenter Karzinome zu verringern (National Comprehensive Cancer Network 2019a).

Die Empfehlungen stützen sich auf verschiedene Studien, die einen Vorteil durch den Einsatz von MRT-Untersuchungen im Vorfeld der Biopsie und die Durchführung der Biopsie in MRT-geführter Weise sehen. So werden nach einem Systematischen Cochrane Review von (Drost et al. 2019) signifikant mehr Karzinome mit Grading ab Klasse 2 und signifikant weniger mit einem Grading der

Klasse 1 im Vergleich zum Vorgehen nach systematischer, allein durch TRUS geführten, Biopsie diagnostiziert. Nach Erkenntnissen der PROMIS-Studie würde die Durchführung einer MRT im Vorfeld der Biopsie die Anzahl der Biopsien um 27% verringern (Ahmed et al. 2017). Ebenso konnte in der PRECISION-Studie gezeigt werden, dass sich durch den Einsatz einer diagnostischen MRT die Anzahl der Biopsien um 28% verringerte. Gleichzeitig wurden bei 38% der Männer durch die MRT-gestützte Biopsie klinisch signifikante Karzinome detektiert, während es bei der TRUS-gestützten Biopsie nur in 26% der Fall war. Zusätzlich wurden in der MRT-Gruppe 13% weniger lokal begrenzte Karzinome detektiert (Kasisvisvanathan et al. 2018). Ähnliche Ergebnisse aus den Studien von (Rouvière et al. 2019) und (van der Leest et al. 2019) stützen die Empfehlungen in den o.g. Leitlinien.

1.3.4 Stanzbiopsie und Grading

Die Prostatastanzbiopsie ist grundsätzlich nötig, um die Diagnose eines Prostatakarzinoms auf Basis der histologischen Untersuchung zu stellen. Sie gilt als indiziert, wenn ein suspekter Befund in der digital-rektalen Untersuchung, der klinischen Untersuchung des Genitals bzw. der regionären Lymphknoten auffällt, ein o.g. PSA-Wert bzw. eine PSA-Dynamik gegeben ist oder sich ein Verdacht aufgrund der Anamnese des Patienten ergibt (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Die aktuellen Empfehlungen lauten, eine systematische und durch transrektalen Ultraschall gesteuerte Biopsie durchzuführen. Als systematische Biopsie wird eine unter Verwendung einer Musterschablone durchgeführte Biopsie bezeichnet. Die Literatur sieht aktuell die Verwendung einer Musterschablone mit 12 Biopsiekanälen als die optimale Variante an. Sie zeigt deutliche Vorteile bezüglich der Detektionsrate im Vergleich zur 6-fach Biopsie (Ukimura et al. 2013) und (Presti et al. 2003). Dabei kann die systematische durch eine gezielte Biopsie von verdächtigen Arealen ergänzt werden, wenn im Vorfeld der Biopsie in einer MRT-Untersuchung solche verdächtigen Areale festgestellt wurden (National Comprehensive Cancer Network 2019a). Die Kombination dieser Verfahren steigert die Detektionsraten für alle Prostatakarzinome auf ca. 30% und für signifikante Prostatakarzinome auf ca. 10% (Ploussard et al. 2019). Die Durchführung einer MRT vor der Biopsie und eine MRT-gezielte Biopsie steigert im Vergleich zur TRUS-gesteuerten Biopsie die Detektionsraten für klinisch signifikante Prostatakarzinome (Puech et al. 2013).

Die Stanzbiopsie wird in der Regel unter lokaler infiltrativer Anästhesie zur Schmerzreduktion von perineal oder rektal durchgeführt (Hergan et al. 2007) und (Tiong et al. 2007) und ist als kleiner operativer Eingriff zu verstehen. Zusätzlich erfolgt ein Antibiotikaschutz während der Stanzbiopsie (Bootsma et al. 2008). Als häufige Komplikationen einer Prostatabiopsie werden Infektionen (0,1%

bis 7%) und leichte, selbstlimitierende Blutungen angegeben. Andere Komplikationen sind extrem selten (Liss et al. 2017).

Die Stanzzyylinder, die in der Stanzbiopsie gewonnen wurden, werden histologisch untersucht, wobei die Drüsenarchitektur beurteilt wird. Je nachdem, wie weit das gefundene Muster der Drüsenzellen vom Normalbefund abweicht, werden die Zahlenwerte 1 bis 5 vergeben. Da in den Stanzzyindern häufig verschiedene Drüsenarchitekturen gefunden werden, das Prostatakarzinom also inhomogen ist, wird bei den Biopsiepräparaten beurteilt, welcher Typ der Drüsenarchitektur am häufigsten vorliegt und welcher, abgesehen vom ersten Areal, der am schlechtesten differenzierte Grad ist. Die beiden Werte werden zusammengefasst und nach der aktuellen ISUP-Klassifikation (Egevad et al. 2016) in Gradinggruppen geordnet. So umfasst die erste Gruppe die Punktwerte 3 plus 3, die zweite Gruppe die Punktwerte 3 plus 4, die dritte Gruppe die Punktwerte 4 plus 3, die vierte Gruppe die Punktwertsumme 8 und die fünfte Gruppe die Summen 9 bis 10 (Gordetsky und Epstein 2016). Die Werte 1 und 2 sind selten, werden oft fälschlicherweise vergeben und stellen meist eine Unterschätzung des Gleason-Scores dar, weswegen sie nicht mehr vergeben werden sollten (Epstein 2000). Je höher der Gleason-Score, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit eines organüberschreitenden Wachstums bzw. einer Metastasierung und desto schneller ist die Wachstumsgeschwindigkeit (Wannenmacher et al. 2013, S. 727). Damit ist der Gleason-Score bzw. -Grad neben dem TNM-Status ein wichtiger prognostischer Parameter.

1.3.5 Staging und Risikoklassifikation

Das Staging, also die Stadieneinteilung, soll mit Hilfe des TNM-Systems der Klassifikation von Malignen Tumoren anhand der aktuellen UICC-Klassifikation erfolgen (Wittekind 2017). Dabei wird die lokale Tumorausdehnung (T-Kategorie) klinisch durch die digital-rektale Untersuchung und falls vorhanden, den TRUS und eine MRT-Untersuchung bestimmt sowie pathologisch durch die Stanzbiopsie. Ausgehend vom TNM-Stadium kann das UICC-Stadium I-IV bestimmt werden. Die Stadien T1-2 und N0/M0 werden als lokal begrenztes Prostatakarzinom bezeichnet. Die Stadien T3 und T4 bei gleichzeitig N0 und M0-Situation werden als lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom bezeichnet. Sobald ein Lymphknotenbefall (Stadium N1-N3) und/oder eine Metastasierung (Stadium M1-M2) vorliegt, spricht man von einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Prostatakarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Des Weiteren werden alle lokal begrenzten Prostatakarzinome (T1-2, N0, M0) nach den Parametern PSA-Wert, Gleason-Score und klinischer T-Kategorie beurteilt und in prognostische Risikogruppen eingeteilt. Entsprechend der Europäischen Leitlinie haben Tumoren mit einem Gleason-Score von 6,

einem PSA-Wert von unter 10 ng/ml und einem Tumorstadium von bis zu T2a ein niedriges Risikoprofil, Tumoren mit einem Gleason-Score von 7, einem PSA-Wert von 10-20 ng/ml und einem Tumorstadium von T2b ein intermediäres Risikoprofil und Tumoren mit einem Gleason-Score von mindestens 8, einem PSA-Wert von größer 20 ng/ml und einem Tumorstadium von T2c oder höher ein hohes Risikoprofil (Mottet et al. 2017). Diese Risikoklassifikation beschreibt das Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs nach abgeschlossener Primärtherapie und wurde von D'Amico et al. (1998) ursprünglich für lokal begrenzte Karzinome beschrieben.

Die Durchführung einer Staging-Bildgebung zur Bestimmung eines möglichen Lymphknotenbefalls oder eines organüberschreitenden Wachstums bzw. einer (Knochen-)Metastasierung wird bei hohem Risikoprofil empfohlen. Bei niedrigem Risiko soll diese nicht durchgeführt werden. Es werden die Techniken der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie genutzt. Bei Verdacht auf Vorliegen von Knochenmetastasen soll eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden (Abuzallouf et al. 2004). Bei Vorliegen eines hohen Risikoprofils kann eine PSMA-PET/CT-Untersuchung genutzt werden (Hofman et al. 2020).

1.4 Therapie des lokalen Prostatakarzinoms

Für die kurative Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sind vor allem die operative Behandlung durch die Radikale Prostatovesikulektomie (RP) und die perkutane Strahlen- bzw. Radiotherapie (RT) von Belang. Ist prinzipiell eine kurative Behandlung gewünscht, aber wird gleichzeitig eine unmittelbare lokale Therapie abgelehnt, besteht für Patienten mit niedrigem Risikoprofil die Möglichkeit der Active-Surveillance (AS) bzw. der Aktiven Überwachung. Dieses Verfahren stellt eine Überwachung des tumoreigenen Wachstumsverhaltens mit Hilfe von wiederholten PSA-Kontrollen und Stanzbiopsien dar, wobei im Falle eines aufgedeckten Tumorprogresses eine definitive lokale Therapie eingeleitet wird. Ziel ist die Erkennung und Behandlung von aggressiv wachsenden Tumoren und die Reduktion der Therapie von langsam wachsenden Tumoren, die nicht zwingend mit einer Lebenszeitverkürzung einhergehen. Die Aktive Überwachung ist keine eigenes Therapieverfahren des Prostatakarzinoms, sondern ist vielmehr als Management-Pfad der Überwachung und Therapie anzusehen, weswegen sie hier nicht Gegenstand genauerer Betrachtungen sein soll. Abzugrenzen von der Aktiven Überwachung ist das reine Beobachten, auch Watchful-Waiting oder Observation genannt. Dieses Vorgehen kommt v.a. in palliativen Situationen zum Einsatz und hat zum Ziel, durch rein klinische Überwachung Symptome zu erkennen und diese zu lindern, ohne die Tumorerkrankung selbst zu behandeln.

Als weitere kurative Therapiemöglichkeit steht für Tumoren des niedrigen Risikoprofils der Tumorstadien T1 und T2 das Verfahren der Brachytherapie zur Verfügung, welche durch in den Körper eingebrachte Strahlungsquellen (Seeds) das Tumorgewebe schädigt.

Grundlage für die Entscheidung für eine bestimmte Therapie ist die Lebenserwartung des betroffenen Patienten, die Risikoklassifikation des Tumors und nicht zuletzt die persönliche Präferenz des Patienten, die jedoch maßgeblich von der Aufklärung und Empfehlung des behandelnden Arztes beeinflusst wird (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Im Folgenden beschreiben wir die Radikale Prostatovesikulektomie und die Radiotherapie näher.

1.4.1 Radikale Prostatovesikulektomie (RPVE)

Die Radikale Prostatovesikulektomie stellt in Deutschland als operative Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms die am Häufigsten angewandte Therapieform dar. In Deutschland lag der Anteil bei Fällen mit niedrigem Risikoprofil (T1-2a, Gleason-Score ≤ 6) im Zeitraum von 2004 bis 2011 bei rund 66,2% (Hager et al. 2015). Im Jahr 2019 erhielten in deutschen Prostatakarzinomzentren 51,1% der Fälle mit niedrigem Risiko, 73,3% mit intermediärem Risiko und 68% mit hohem Risiko eine primäre RP. Dieser Anteil betrug bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen (T3-4) 63,1% (Deutsche Krebsgesellschaft e.V 2021).

Dabei werden unter Allgemeinanästhesie in entweder offen-chirurgischer, laparoskopischer oder robotisch-assistierter Technik die Prostata, die Samenblase und die umgebenden Lymphknoten unter Einhaltung eines tumorfreien Resektionsrandes entfernt (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Dies geschieht unter Schonung der Blasensphinktermuskulatur zur Erhalt der Harnkontinenz und falls möglich, der den Penis versorgenden Nerven, um die Erektionsfähigkeit zu erhalten (Avulova et al. 2018).

Die möglichen spezifischen Komplikationen sind eine therapierelevante Blutung, auch als major bleeding bezeichnet, eine Harninkontinenz und die erektile Dysfunktion (National Comprehensive Cancer Network 2019b).

Für die deutsche S3-Leitlinie stellt die RPVE eine primäre Therapieoption für lokal begrenzte Stadien aller Risikogruppen dar (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Auch die amerikanische Leitlinie sieht die Radikale Prostatektomie als gerechtfertigte Behandlungsmethode des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren und fehlenden ernsthaften Komorbiditäten an (National Comprehensive Cancer Network 2019b).

1.4.2 Perkutane Strahlentherapie (EBRT)

Die perkutane Strahlentherapie meint eine Behandlung durch Applikation von Röntgenstrahlen mit einer Gesamtdosis von 64 bis 80 Gy. Von einer Standardfraktionierung spricht man bei rund 40 Einzelstrahlendosen von je ca. 1,8 bis 2,0 Gy, die über einen Zeitraum von in etwa 8 Wochen angewendet werden. Die Anwendung erfolgt nach individueller Planung anhand eines CT-Bildes des Patienten (IGRT) und auf intensitätsmodulierte Weise (IMRT), was einer individuellen Strahlendosis von verschiedenen Seiten des Körpers entspricht, um umgebende Organe zu schonen und die Dosis im Zielbereich zu maximieren. Vorteile der IMRT sind geringere gastrointestinale Nebenwirkungen (Zeleftsky et al. 2008) und geringere Salvage-Radiotherapien (Jacobs et al. 2014) bei gleicher Wirksamkeit im Vergleich zur herkömmlichen Methode.

Der Anteil von strahlentherapeutischen Behandlungsmethoden in Deutschland liegt bei ca. 11,8% der Patienten mit einem Karzinom des niedrigen Risikoprofils (T1-2a, Gleason-Score ≤ 6) (Hager et al. 2015). Im Jahr 2019 erhielten 9,5% der lokal begrenzten Fälle mit niedrigem Risiko, 17,1% mit intermediärem und 20,7% mit hohem Risiko eine Radiotherapie. Bei den lokal fortgeschrittenen Fällen (T3-4) stieg der Anteil auf 25,0% an (Deutsche Krebsgesellschaft e.V 2021).

Es existieren Bestrahlungsschemata mit moderat hypofraktionierten Einzeldosen, die einer höhere Einzeldosisstärke von 2,4 und 3 Gy per Fraktion verwenden und damit einen deutlich kürzeren Behandlungszeitraum bei gleichem progressionsfreien Überleben (Chen et al. 2013) erreichen. Diese werden von der NCCN Guideline als gerechtfertigt angesehen und stützen sich auf ein Strahlentherapie-Leitlinie (Morgan et al. 2018). Die Gleichwertigkeit der Standardfraktionierung und der hypofraktionierten Bestrahlung wird insgesamt noch als unklar angesehen, da ausreichende Langzeitbeobachtungen insbesondere zur Spättoxizität fehlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Als potenzielle Nebenwirkungen sind bei der EBRT als primäre Therapie vor allem Darmirritationen (Lardas et al. 2017) zu nennen. Blasenreizung und Haemorrhoiden traten häufiger auf als bei operativer Therapie, zusätzlich kann der Zeitraum der Bestrahlung als belastend empfunden werden (Potosky et al. 2004). Allerdings waren in einem Systematischen Review 24 Monate postinterventionell keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Nebenwirkungen der unterschiedlichen lokalen Therapieverfahren zu beobachten (Chen et al. 2017).

Für die Verwendung beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (T3-T4) empfiehlt sich die Strahlentherapie ebenfalls, wird allerdings mit einer medikamentösen hormonablativen Therapie kombiniert (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Diese wird (neo)adjuvant über einen Zeitraum von 2-3 Jahren angewendet und reduziert durch eine verminderte Testosteronwirkung den Wachstumsreiz und die Wachstumsgeschwindigkeit des Karzinoms.

Die perkutane Radiotherapie wird von der deutschen S3-Leitlinie, der amerikanischen NCCN Guideline und der europäischen Leitlinie für lokale Prostatakarzinome als primäre Therapieoption genannt.

1.4.3 Studienlage

Es existieren zum prospektiven, randomisierten Vergleich der primären Therapien des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mehrere einflussreiche Studien, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

In der skandinavischen Group-4-Studie (Bill-Axelson et al. 2008) wurde die RPVE mit Watchful-Waiting verglichen und wies dort nach 23 Jahren Follow-Up eine Reduktion der kumulativen krankheitsspezifischen Mortalität von 11,7% nach. Ebenso war nach RPVE das Gesamtüberleben höher und die Raten von metastasierten Stadien geringer als nach WW (Bill-Axelson et al. 2018). Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass der karzinomspezifische Überlebensvorteil vor allem Patienten im Alter unter 65 Jahren betraf und die Patienten aus der Vor-PSA-Ära stammten (Bill-Axelson et al. 2011).

Die PIVOT-Studie verglich als RCT die RPVE mit Watchful-Waiting an einer Gruppe von Patienten, deren Diagnose mit Hilfe des PSA-Werts gestellt wurde. Nach knapp 20 Jahren Follow-Up konnte im Gegensatz zum SCG-4 Trial keine Assoziation von RPVE mit signifikant geringerem Gesamt- und Krankheitsspezifischem Überleben gegenüber Observation nachgewiesen werden (Wilt et al. 2017). Es fällt hier jedoch eine relativ hohe Gesamtmortalität in der Gruppe der Observation im Vergleich zu ähnlichen Studien auf, was die Aussagekraft abschwächt (Mottet et al. 2017).

Beim prospektiven, randomisierten Vergleich von RPVE, Radiotherapie und Active-Surveillance in der PROTECT-Studie (Hamdy et al. 2016) wurde nach 10 Jahren Follow-Up kein signifikanter Unterschied im Gesamt- und krankheitsspezifischen Überleben nachgewiesen. Dagegen zeigten sich Unterschiede beim Auftreten von Metastasen und einer klinischen Progression zugunsten von RPVE und Radiotherapie gegenüber der Active-Surveillance. Ebenso waren signifikante Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen zu beobachten. So gaben 6 Monate nach Randomisierung 52% der Patienten in der Gruppe der Aktiven Überwachung an, eine Erektionsfähigkeit zu haben, gegenüber 22% nach EBRT und 12% nach RPVE (Donovan et al. 2016). Einschränkend ist zu sagen, dass in dieser RCT die Gesamt- und krankheitsspezifische Mortalität deutlich niedriger als beim SCGP-4 Trial und der PIVOT-Studie ist, was Fragen hinsichtlich der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse aufwirft. Ursache dieser Beobachtung könnte die Rekrutierung von überdurchschnittlich gesunden Probanden

im Rahmen des populationsbasierten PSA-Screenings sowie Verbesserungen in der Behandlung von Komorbiditäten und fortgeschrittenen Prostatakarzinomstadien sein (Hamdy et al. 2016). Diese Effekte treten bei der Untersuchung an sogenannten selektiven Kollektiven auf, die durch strenge Einschlusskriterien der RCTs entstehen. Zusätzlich ist das Studienprotokoll fast 20 Jahre vor Auswertung entworfen worden. Seitdem haben etliche Neuerungen in Diagnose- und Therapietechniken Einzug gehalten. Die breite Nutzung von MRT-gestützten Biopsien zur Diagnose und Aktiven Überwachung, die Durchführung der RPVE in Robotisch-Assistierter Technik und die Verwendung von intensitätsmodulierten Bestrahlungsschemata sowie die Brachytherapie als neuere Therapieform sind hier als Beispiele zu nennen (Hamdy et al. 2016).

Um die definitiven Therapien des lokal begrenzten Prostatakarzinoms bzgl. des krankheitsspezifischen Überlebens zu vergleichen, wurde in Deutschland im Jahr 2011 die PREFERE-Studie konzipiert. Diese hatte als erste RCT zum Ziel, die Nicht-Unterlegenheit der Brachytherapie, EBRT und AS, welche von den nationalen und internationalen Leitlinien als prinzipiell gleichwertige Möglichkeiten genannt werden, gegenüber der RPVE zu zeigen. Die PREFERE-Studie wurde aufgrund nicht ausreichender Rekrutierung im Jahr 2016 vorzeitig beendet. Die Gründe dafür sind vielfältig. So zögerten Patienten, einer zufällig bestimmten Therapie zuzustimmen und bevorzugten stattdessen eine Empfehlung der behandelten Ärzte zugunsten einer bestimmten, vermeintlich optimalen Therapie, welche herauszufinden ja Ziel der Studie war und worüber nach wie vor Unklarheit herrscht. Daneben hatten einige Patienten eindeutige Präferenzen bzgl. der RPVE aufgrund von Einwirkungen des sozialen Umfelds sowie verfügbarer öffentlicher Informationen über die Behandlung des Prostatakarzinoms (Wiegel et al. 2021). Insgesamt wurde das Präferenzbasierte Studiendesign und dessen Wirkung auf die für ausreichend aussagekräftige Ergebnisse notwendige Rekrutierungszahl unterschätzt (Zylka-Menhorn 2016).

1.5 Krebsregister

1.5.1 Einführung

Da es sich bei den in dieser Arbeit untersuchten Daten um Fälle aus klinischen Krebsregistern handelt, wird im Folgenden zur Struktur dieser und der Herkunft der Daten Stellung bezogen. In Deutschland existieren auf der einen Seite epidemiologische Krebsregister, die bezogen auf den Wohnort alle Fälle von Tumorerkrankungen dokumentieren. Auf der anderen Seite gibt es klinische Krebsregister, die Daten über die Therapie und den Krankheitsverlauf von allen Krebserkrankten sammeln, die in einer bestimmten Region behandelt werden (Stegmaier et al. 2019). „Ziele der Arbeit klinischer Krebsregister sind die Darstellung, Rückmeldung und Verbesserung der onkologischen Versorgung anhand von allen relevanten Behandlungsdaten“ der behandelnden Ärztinnen und Ärzte des gesamten Versorgungssystems (Klinkhammer-Schalke et al. 2017). Im Gegensatz dazu ist es die Aufgabe der epidemiologischen Krebsregister, das Krebsgeschehen bevölkerungsbezogen darzustellen. Das bedeutet, dass die Neuerkrankungsraten (Inzidenz), die Krankheitslast (Prävalenz) und das Überleben im zeitlichen und regionalen Kontext nach Tumorart, Alter, Geschlecht und Diagnosejahr dargestellt und verglichen werden (Stegmaier et al. 2019). Mit einer Änderung des SGB V erfolgt die Meldung beider Register von der Landesebene an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut, womit die Arbeit der epidemiologischen und klinischen Krebsregister weiter miteinander vernetzt wird (Bundesanzeiger 2021).

Besonderheiten in der onkologischer Behandlung sind interdisziplinäres Arbeiten von verschiedenen Fachdisziplinen, häufige Wechsel zwischen ambulantem und stationärem Sektor und verschiedenen Versorgungseinrichtungen, sowie eine meist lebenslange und komplexe Betreuung der Patientinnen und Patienten (Stegmaier et al. 2019).

1.5.2 Aufgaben der Krebsregister

Grundlegende Aufgabe klinischer Register ist die onkologische Qualitätssicherung. Diese wird durch eine Qualitätsberichterstattung gewährleistet, die im Rahmen des Benchmarkings einen Vergleich von Kliniken und Praxen ermöglicht und für Patienten als Informationsquelle zur Entscheidung für die Wahl einer Behandlungseinrichtung dient. Für Leistungserbringer sind die Daten der Krebsregister unerlässlich, um interne Verbesserungen anzustoßen und die geleistete Behandlung mit den Leitlinien zu vergleichen. Nicht zuletzt werden die Daten für Weiterbildung und Forschung genutzt, da sie die Versorgungsrealität auf Bevölkerungsebene darstellen (Stegmaier et al. 2019).

1.5.3 Gesetzliche Grundlagen

Nachdem über viele Jahre eine epidemiologische Krebsregistrierung auf Grundlage zunächst des Krebsregistergesetzes von 1995 und ab 2009 des Bundeskrebsregisterdatengesetzes betrieben wurde (Richter-Kuhlmann 2009), kam es 2013 zur Verabschiedung des Krebsfrüherkennungs- und Registergesetzes (KFRG) und des § 65c „Klinische Krebsregister“ im SGB V, was gleichbedeutend mit dem Beginn einer bundesweit einheitlichen, flächendeckenden, klinischen Krebsregistrierung war. Die bestehenden und auf Landesebene angesiedelten epidemiologischen Krebsregister sollen mit den neu geschaffenen, regionalen klinischen Krebsregistern zusammenarbeiten und die Krebsregistrierung um Screening-Informationen erweitert werden (Stegmaier et al. 2019).

Im Jahr 2021 kam es zu einer Gesetzesänderung des SGB V, wonach die Krebsregisterdaten aus den epidemiologischen und klinischen Registern auf Landesebene gebündelt und anschließend am ZfKD des Robert-Koch-Instituts zusammengeführt werden sollen (Bundesanzeiger 2021). Die seit Jahren bestehende epidemiologische Krebsregistrierung wird so um klinische Informationen zum Krankheitsverlauf erweitert.

Die Finanzierung der epidemiologischen Krebsregister erfolgt durch die jeweiligen Bundesländer, wohingegen die laufenden Betriebskosten der klinischen Krebsregister zu 90% von den Krankenkassen im Rahmen einer Fallpauschale übernommen werden (Stegmaier et al. 2019).

1.5.4 Datenerhebung und Aufbau klinischer Krebsregister

In klinischen Krebsregistern werden der gesamte Krankheitsverlauf eines Patienten von der Diagnose über jeden einzelnen Therapieschritt hin zur Nachsorge, Rezidiven, Überleben und Tod dokumentiert (Klinkhammer-Schalke et al. 2017). Alle in der onkologischen Behandlung beteiligten stationären und ambulanten Leistungserbringer, die organisierten Früherkennungsuntersuchungen der Gesetzlichen Krankenkassen und staatliche Gesundheits- und Meldeämter sowie andere Krebsregister sind Informationsquellen für klinische Krebsregister (Stegmaier et al. 2019).

Leistungserbringer sind Krankenhäuser, Medizinische Versorgungszentren, Arztpraxen niedergelassener Onkologen, Strahlentherapeuten und Radiologen, pathologische Institute und hämatologische Labore. Aus deren internen Informationssystemen erfolgt die Informationsweitergabe mittels spezieller Schnittstellenprogramme, welche die Daten in Form des ADT/GEKID-Basisdatensatzes und seiner ergänzenden organspezifischen Module sammeln und an die klinischen Krebsregister nach §65c weiterleiten (Stegmaier et al. 2019). So sind personenbezogene Daten zum jeweiligen Behandlungsabschnitt der Operation, zur Chemotherapie mit Zyklen und

Dosiserfassung, Strahlentherapie mit Bestrahlungsregion mit Einzel- und Gesamtdosis, jeder Nachsorgeuntersuchung, Rezidiven mit zugehöriger detaillierter Therapie sowie Überlebensdaten zu erheben (Klinkhammer-Schalke et al. 2017). Dies bedeutet häufig eine Mehrfachdokumentation und damit eine Belastung für die Kliniken, da zusätzlich auch für die DRG-Abrechnung, die OPS-Codierung und die interne Qualitätssicherung Dokumentationsarbeit geleistet werden muss (Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt 2020).

Angaben zu Tumorsitz und -morphologie, zu Größe und Ausbreitung der Erkrankung, zu behandlungs- und prognoserelevanten Tumormerkmalen sowie zur lokalen Tumorfreiheit nach operativer Therapie sind für die Charakterisierung von Krebserkrankungen unverzichtbar und werden durch die Meldungen aus pathologischen Instituten und hämatologischen Laboren geleistet (Stegmaier et al. 2019).

Daten aus Melderegistern und Todesbescheinigungen sind Grundlage für ein vollständiges Follow-Up der Patienten. Zugriff auf diese Daten bekommen klinische Krebsregister meist durch regelmäßige Datenlieferungen aus den Melde- und Gesundheitsämtern, sodass im besten Fall aktuelle Daten zu Vitalstatus und Wohnort verfügbar sind. Eine Herausforderung stellt das Mortalitäts-Follow-Up dar, da Todesbescheinigungen häufig nicht elektronisch vorhanden und die manuelle Erfassung mit einem hohen personellen Aufwand verbunden ist (Stegmaier et al. 2019).

Klinische Krebsregister sind in ihrem Aufbau personell, fachlich und organisatorisch in einen Vertrauensbereich und einen Registerbereich aufgeteilt. Im Vertrauensbereich gehen die personenidentifizierenden Daten der verschiedenen Melder ein und werden nach einer Prüfung gesichert und verarbeitet. Die medizinischen Daten werden an den Registerbereich weitergeleitet und dort für statistische Auswertungen genutzt. Der Vertrauensbereich ist für die Kommunikationen nach außen zuständig, um z.B. ein vollständiges Follow-Up der Fälle zu erreichen. Im Registerbereich wird ein „Best-of-Datensatz“ gebildet, der Informationen aus Meldungen von Leistungserbringern, anderen Krebsregistern und Daten zu Sterbefällen bündelt. Damit wird ein Erkrankungsfall von Diagnose über die Therapie bis zum langfristigen Verlauf bestmöglich verfolgt (Stegmaier et al. 2019). Eine weitere Institution innerhalb der Register, die Landesauswertestelle, veröffentlicht jährlich die aus allen regionalen klinischen Krebsregistern gesammelten Ergebnisse. Alle 5 Jahre wird ein Bericht an den Spitzenverband der Krankenkassen geliefert.

2 Zielstellung

Ziel der Untersuchung ist es, anhand eines registerbasierten Patientenkollektivs das gesamt- und krankheitsspezifische Überleben beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom in Abhängigkeit von der Primärtherapie zu ermitteln und auszuwerten.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv entstammt den regionalen klinischen Krebsregistern aus Halle und Regensburg. In die Auswertung wurden vollständig anonymisierte Patienten eingeschlossen, die an einem Prostatakarzinom erkrankt sind oder waren, ein Alter über 18 Jahre aufwiesen und im Zeitraum von 2000 bis 2015 erstdiagnostiziert wurden. Als Ausschlusskriterium galt eine Metastasierung des Prostatakarzinoms, sowie das Nicht-Vorhandensein eines PSA-Wertes.

Aufgrund der vollständigen Anonymisierung der Daten wurde ein Ethikvotum nicht benötigt. Die Regelungen zur Datenverarbeitung und -nutzung sind in den Statuten der Klinischen Krebsregister hinterlegt.

Erforderlichen Variablen waren neben den Stammdaten (Geburtsdatum, Geschlecht), das Datum der Erstdiagnose, Nebendiagnosen, klinischen und pathologisches TNM-Stadium, das Grading nach Gleason, der prätherapeutische PSA-Wert, die Therapie und Therapiezeitpunkt sowie das Todesdatum und die Todesursache. Aufgrund mangelnder Dokumentation waren Nebenerkrankungen, Nebenwirkungen und der Performance-Status (CCI, Karnofsky-Index) nicht strukturiert verfügbar und somit einer Auswertung nicht zugänglich.

Bezüglich der Therapie unterschieden wir Patienten, die mit alleiniger Operation (RP) behandelt wurden von Patienten, die innerhalb eines Jahres postoperativ eine Radiotherapie erhielten (RP+RT). Patienten, die durch alleinige Strahlentherapie (RT) behandelt wurden, unterschieden wir von jenen, die zusätzlich eine antiandrogene Hormontherapie (RT+HT) erhielten. Patienten, die nicht einer der bereits genannten Gruppen entsprachen, gruppieren wir zu den Sonstigen. Dazu gehörten Fälle, die eine alleinige antihormonelle Therapie oder keine drei Therapien erhielten. Darüber hinaus fallen unter die Sonstigen solche Fälle, die nach mehr als einem Jahr postoperativ einer Radiotherapie zugeführt wurden.

Es wurde eine Risikoklassifikation der Prostatakarzinome vorgenommen, die sich an die EAU-Guidelines anlehnt. Wir kategorisierten niedriges Risiko (cT1, PSA < 10 ng/ml, Gleason-Score <7), intermediäres Risiko (cT2, PSA 10-20 ng/ml, Gleason-Score = 7) und hohes Risiko (cT3-4, PSA > 20 ng/ml, Gleason-Score 8-10). Im Unterschied zu den EAU-Guidelines ordneten wir das Stadium T2a somit nicht der niedrigen und das Stadium T2c nicht der hohen Risikogruppe, sondern beide jeweils der intermediären Gruppe zu. Es existierten in den Daten eine Vielzahl von Patienten, deren T-Stadium mit „2“ angegeben ist. Vor diesem Hintergrund erschien es uns sinnvoll, eine angepasste

Klassifikation zu verwenden. Informationen über die Anzahl der positiven Stenzen und dem jeweils prozentualen Anteil von tumorpositivem Gewebe lagen in unseren Daten nicht vor, sodass eine Klassifikation des Risikoprofils nach Vorbild der amerikanischen Leitlinie (National Comprehensive Cancer Network 2019b) in die zusätzlichen Stufen sehr niedriges und sehr hohes Risiko nicht möglich war.

Die Daten wurden in Form von Excel-Dokumenten durch die klinischen Krebsregister übergeben und zu einem einheitlichen Datensatz zusammengefügt. Es wurde eine manuelle Überprüfung der einzelnen Variablen und deren Entsprechung im jeweils anderen Datensatz unter erheblichen zeitlichen Aufwand durchgeführt.

3.2 Analysemethoden

Zur Analyse wurden deskriptive Daten aus Krebsregistern verwendet. Das Gesamtüberleben und die kumulative krankheitsspezifische Mortalität wurde anhand von 5- und 10-Jahres-Überlebens- bzw. Mortalitätsraten untersucht. Für die Ergebnisse wurden 95%-Konfidenzintervalle ausgegeben. Für die Risikoanalyse mit dem Zielkriterium Gesamtüberleben wurden Cox Proportional Hazard Modelle genutzt. Das krankheitsspezifische Überleben wurde mittels Competing Risk Analyse ausgewertet. Es wurde für die Confounder Therapie, Alter, Risikoklassifikation und deren Bestandteile adjustiert, welche das Überleben und die Therapieentscheidung beeinflussen.

Das krankheitsspezifische Überleben wurde nur für das Kollektiv aus Regensburg untersucht, da die Todesursache im halleschen Datensatz nur in 17 Fällen dokumentiert war. Die geringe Zahl von vorhandenen Daten zur Todesursache ist mit der deutlich verzögerten Auswertung der analogen Todesbescheinigungen durch das GKR zu erklären. Die Überlebenszeit wurde definiert als Zeit ab Diagnose bis zum Todeszeitpunkt bzw. Zensierung zum Zeitpunkt der Datenabfrage an die Krebsregister. Der Zeitpunkt der Zensierung unterscheidet sich zwischen den Daten aus Halle und Regensburg.

Für die Analyse wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (2016) und das Statistik-Programm R.Studio (Version 3.6.1) genutzt. Für die Berechnung der Überlebenszeiten, die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven und die Durchführung der Cox Regressionsanalysen wurden die Software-Programme (genannt „packages“) „survival“ (Therneau und Grambsch 2001) und „survminer“ (Kassambara et al. 2021) genutzt. Für Durchführung der Competing Risk Regression wurde das package „cmprsk“ (Gray 1988), (Fine und Gray 1999) und für die Berechnung der Kumulativen Inzidenz der

krankheitsspezifischen Mortalität das package „etm“ (Allignol et al. 2011) verwendet. Der gesamte R-Code zur Datenanalyse ist im Anhang aufgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Risikoklassifikation

Die Kohorte umfasste insgesamt 1913 Patienten, von denen 379 (19,8%) der niedrigen Risikogruppe, 943 (49,2%) der intermediären Risikogruppe und 591 (30,8%) der Gruppe mit hohem Risiko zugewiesen werden konnten (Tab.2). Die Anteile der Risikogruppen ähnelten sich in der Halleschen und Regensburger Kohorte stark (Abb.1).

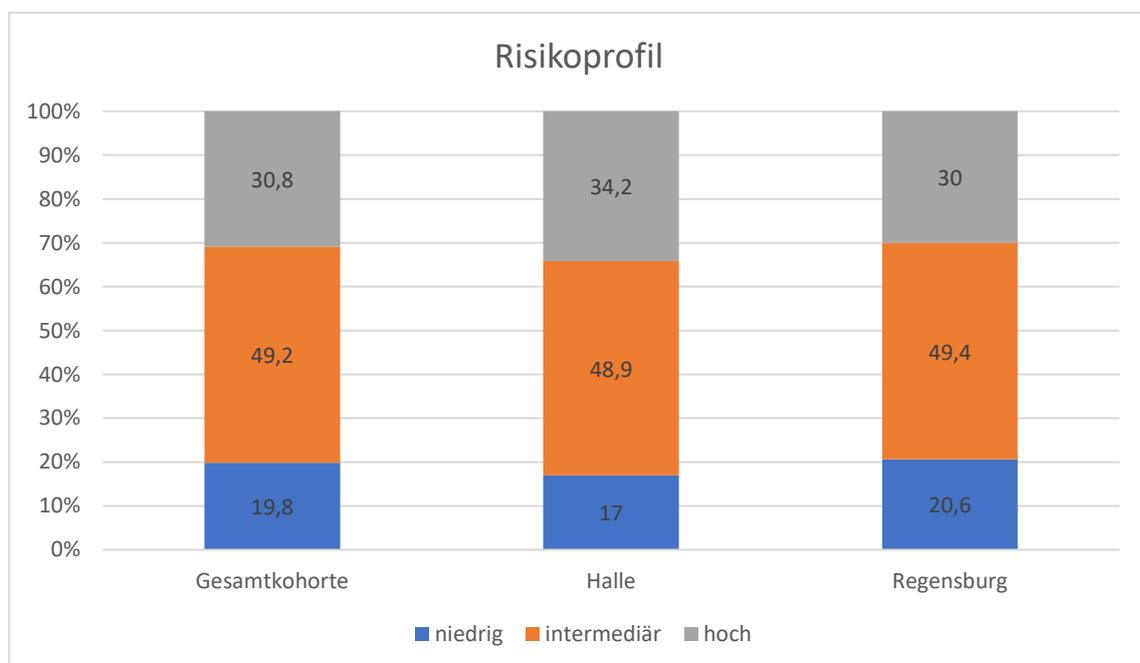


Abb. 1: Relative Verteilung des Risikoprofils in der Gesamtkohorte und den Kohorten Halle und Regensburg

4.1.2 Therapie

In unserem Kollektiv wurden insgesamt rund 27,2% mittels RPVE behandelt und 20,7% bestrahlt. Bei 31,6% der Fälle wurde eine Radio- mit einer antihormonellen Therapie kombiniert und 10,2% wurden innerhalb eines Jahres postoperativ bestrahlt. 10,3% konnten keiner der genannten Therapiegruppen zugeordnet werden (Tab. 2, Abb. 2).

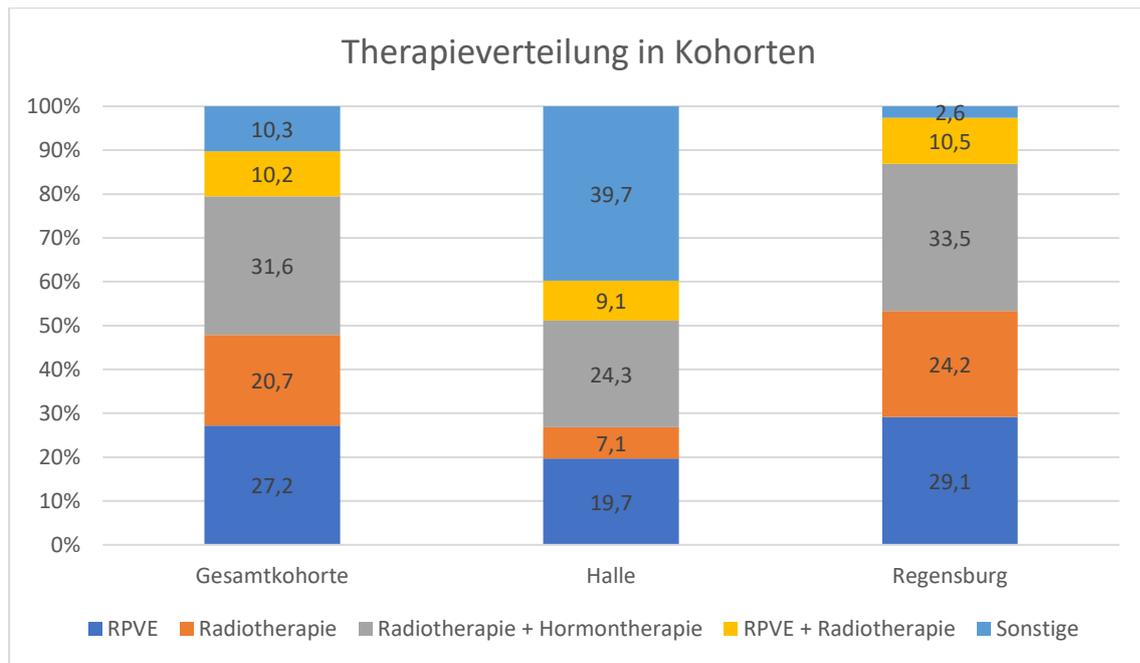


Abb. 2: Relative Verteilung der Therapie in der Gesamt-, Halleschen und Regensburger Kohorte

In der halleschen Kohorte wurde der Anteil der Sonstigen Therapien von insgesamt knapp 40% weiter untersucht. In 55 Fällen (13,9%) erhielten die Patienten eine alleinige antihormonelle Therapie und in 62 Fällen (15,7%) wurde weder eine RP, noch eine Radiotherapie oder eine antihormonelle Therapie vorgenommen. In 16 Fällen (4,1%) wurde eine RPVE mit einer Hormontherapie kombiniert und in 24 Fällen (6,1%) wurde nach mehr als einem Jahr postoperativ eine Radiatio durchgeführt.

Unter Patienten mit niedrigem Risikoprofil dominierte die Radiotherapie alleine (39,6%) oder in Kombination mit antihormoneller Therapie (30,3%), wohingegen bei intermediärem Risikoprofil die Operation die häufigste Therapieform darstellte (39,0). Bei hohem Risikoprofil wurden die meisten Patienten mittels Radio- und antihormoneller Therapie behandelt (43,5%), während der Anteil der RP sank (Tab. 2, Abb.3).

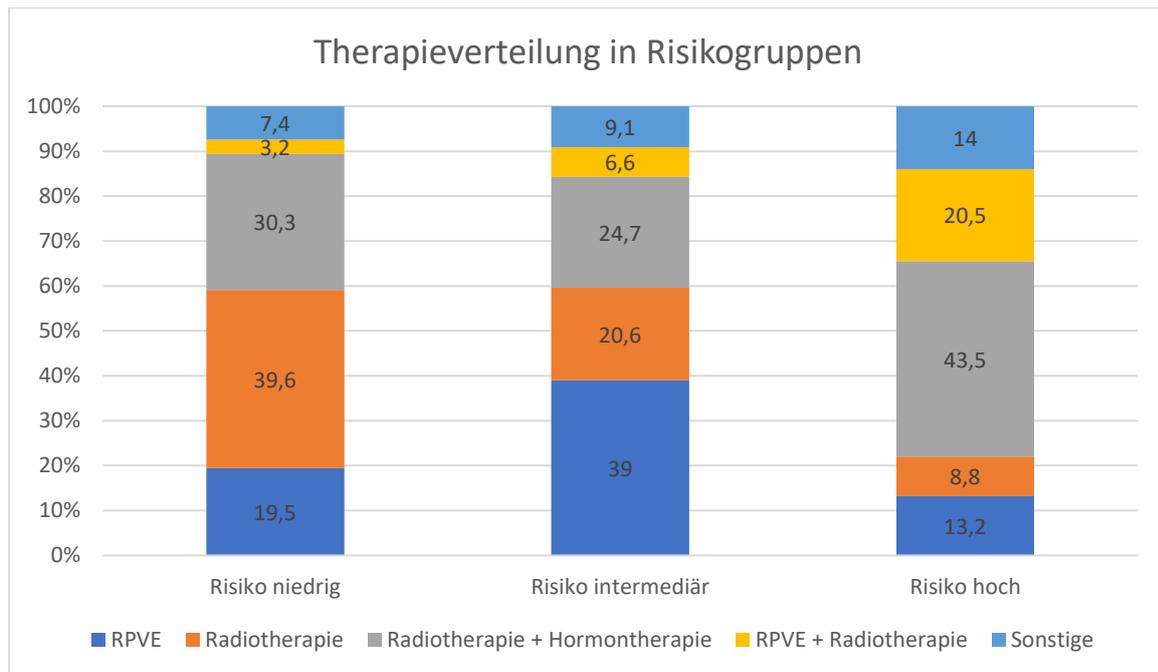


Abb. 3 Relative Verteilung der Therapie in Risikoprofilgruppen

4.1.3 Alter

Das Alter zum Diagnosezeitpunkt lag im Mittel bei 69,1 Jahren und war bei intermediärem Risiko am geringsten (68,3 Jahre). Fälle mit hohem Risikoprofil waren im Durchschnitt ein Jahr älter als der Durchschnitt der Gesamtkohorte (Tab.2). Operierte Patienten mit und ohne Radiotherapie lagen mit 64,2 und 64,5 Jahren deutlich unter dem Altersdurchschnitt. Patienten, die eine Radiotherapie mit oder ohne Hormontherapie erhielten, lagen mit 71,5 und 72,8 Jahren darüber (Tab.1).

Tab. 1: Alter in Therapiegruppen

	Gesamt	RPVE	RT	RT+HT	RPVE+RT	Sonstige
Alter bei Diagnose						
Mittelwert (Standardabweichung)	69,1 (7,4)	64,2 (6,7)	71,5 (5,9)	72,8 (5,8)	64,5 (6,4)	70,4 (7,2)

4.1.4 PSA, Gleason-Score und Tumorstadium

Bei der Betrachtung der Bestandteile der Risikoklassifikation fällt auf, dass bei über der Hälfte der Patienten kein Gleason-Summenscore dokumentiert war (Tab.2). Naturgemäß steigt die Konzentration des PSA-Werts, der Gleason-Summenscore und das Tumorstadium mit der Risikogruppe. In Summe sind nur 10% lokal fortgeschrittene Stadien (T3-4) in unserem Kollektiv vorhanden, während die lokal begrenzten Karzinome (T1-2) 88,3% der Fälle ausmachen.

4.1.5 Progression

Das Auftreten von Tumorprogression bzw. Rezidiven nahm mit der Risikoklassifikation zu und war bei hohem Risikoprofil fast doppelt so hoch wie in der Gesamtkohorte (Tab.2). Insgesamt ist die Häufigkeit mit rund 13,3% als niedrig anzusehen. Auffällig war eine deutlich höhere Positivquote in der Regensburger Kohorte (14,5%) gegenüber der aus Halle (8,6%).

Tab. 2: Charakteristika in Risikoprofilgruppen - Gesamte Kohorte

	Gesamt	Risiko niedrig	Risiko intermediär	Risiko hoch
Anzahl (rel. Häufigkeit)	1913	379 (19,8%)	943 (49,2%)	591 (30,8%)
Therapie				
RP	520 (27,2%)	74 (19,5%)	368 (39,0%)	78 (13,2%)
RT	396 (20,7%)	150 (39,6%)	194 (20,6%)	52 (8,8%)
RT+HT	605 (31,6%)	115 (30,3%)	233 (24,7%)	257 (43,5%)
RP+RT	195 (10,2%)	12 (3,2%)	62 (6,6%)	121 (20,5%)
Sonstige	197 (10,3%)	28 (7,4%)	86 (9,1%)	83 (14,0%)
Alter bei Diagnose				
Mittelwert (Standardabweichung)	69,1 (7,4)	69,3 (7,4)	68,3 (7,1)	70,2 (7,5)
Progression/Rezidiv				
negativ	1659 (86,7%)	356 (93,9%)	849 (90,0%)	454 (76,8%)
positiv	254 (13,3%)	23 (6,1%)	94 (10,0%)	137 (23,2%)
PSA				
Mittelwert	48,00	6,25	9,50	136,21
Median	9,49	6,24	9,1	28
Standardabweichung	1145,77	2,13	4,55	2059,85
Spannweite	0 – 50.000	0,00 – 9,95	0,00 – 19,93	0,04 – 50.000
Gleason				
NA	1058 (55,3%)	276 (72,8%)	480 (50,9%)	302 (51,0%)
2-6	264 (13,8%)	103 (27,1%)	135 (14,3%)	26 (4,3%)
7	404 (21,1%)	0	328 (34,7%)	76 (12,8%)
8-10	187 (9,7%)	0	0	187 (31,6%)
Tumorstadium				
T1	889 (46,4%)	373 (98,4%)	347 (36,7%)	196 (28,5%)
T2	802 (41,9%)	0	584 (61,9%)	218 (36,8%)
T3	171 (8,9%)	0	0	171 (28,9%)
T4	25 (1,3%)	0	0	25 (4,2%)
NA	26 (1,3%)	6 (1,5%)	12 (1,2%)	8 (1,3%)

Tab. 3: Charakteristika in Risikoprofilgruppen - Halle

	Gesamt	Risiko niedrig	Risiko intermediär	Risiko hoch
Anzahl (rel. Häufigkeit)	395 (100%)	67 (17,0%)	193 (48,9%)	135 (34,2%)
Therapie				
RP	78 (19,7%)	14 (20,9%)	56 (29,0%)	8 (5,9%)
RT	28 (7,1%)	9 (13,4%)	15 (7,8%)	4 (3,0%)
RT+HT	96 (24,3%)	12 (17,9%)	47 (24,4%)	37 (27,4%)
RP+RT	36 (9,1%)	5 (7,5%)	6 (3,1%)	25 (18,5%)
Sonstige	157 (39,7%)	27 (40,3%)	69 (35,8%)	61 (45,2%)
Alter bei Diagnose				
Mittelwert	68,97	69,13	68,56	69,47
Standardabweichung	7,21	6,94	6,92	7,75
Median	69,45	70,79	68,58	69,88
Spannweite	43,1-89,4	48,5-82,6	43,1-86,4	46,4-89,4
Überleben				
lebend	256 (64,8%)	47 (70,2%)	125 (64,8%)	64 (62,2%)
verstorben	139 (35,2%)	20 (29,9%)	68 (35,2%)	51 (37,8%)
Todesursache				
tumorbedingt	4 (2,9%)	1 (5%)	0	3 (5,9%)
nicht tumorbedingt	5 (3,6%)	1 (5%)	1 (1,5%)	3 (5,9%)
unbekannt	8 (5,8%)	0	8 (11,8%)	0
keine Bescheinigung	122 (87,8%)	18 (90%)	59 (86,8%)	45 (88,2%)
Progression/Rezidiv				
negativ	361 (91,4%)	65 (97,0%)	178 (92,2%)	118 (87,4%)
positiv	34 (8,6%)	2 (3,0%)	15 (7,8%)	17 (12,6%)

Tab. 4: Charakteristika in Risikoprofilgruppen - Regensburg

	Gesamt	Risiko niedrig	Risiko intermediär	Risiko hoch
Anzahl (rel. Häufigkeit)	1518	312 (20,6%)	750 (49,4%)	456 (30,0%)
Therapie				
RP	442 (29,1%)	60 (19,2%)	312 (41,6%)	70 (15,4%)
RT	368 (24,2%)	141 (45,2%)	179 (23,9%)	48 (10,5%)
RT+HT	509 (33,5%)	103 (33,0%)	186 (24,8%)	220 (48,2%)
RP+RT	159 (10,5%)	7 (2,2%)	56 (7,5%)	96 (21,1%)
Sonstige	40 (2,6%)	1 (0,3%)	17 (2,3%)	22 (4,8%)
Alter bei Diagnose				
Mittelwert	69,1	69,4	68,3	70,4
Standardabweichung	7,4	7,6	7,2	7,5
Median	70,3	71,4	69,4	71,0
Spannweite	41,5-88,6	41,5-84,4	45,1-86,3	49,0-88,6
Überleben				
lebend	1180 (77,8%)	246 (78,9%)	625 (83,3%)	309 (67,8%)
verstorben	338 (22,3%)	66 (21,2%)	125 (16,7%)	147 (32,2%)
Todesursache				
tumorbedingt	170 (50,3%)	26 (39,4%)	55 (44,0%)	89 (60,5%)
nicht tumorbedingt	59 (17,5%)	14 (21,2%)	26 (20,8%)	19 (12,9%)
unbekannt	109 (32,3%)	26 (39,4%)	44 (25,2%)	39 (26,5%)
keine Todesbescheinigung	0	0	0	0
Progression/Rezidiv				
negativ	1298 (85,5%)	291 (93,3%)	671 (89,5%)	336 (73,7%)
positiv	220 (14,5%)	21 (6,7%)	79 (10,5%)	137 (26,3%)

4.2 Gesamtüberleben

4.2.1 Gesamtkohorte

Bezogen auf die Gesamtkohorte (Tab.5) verstarben im Beobachtungszeitraum insgesamt 477 Fälle, was einer kumulativen 5-JÜR von 89,3% entspricht. Es zeigt sich in der Kaplan-Meier-Kurve (Abb.5) ein fast linear abfallender Verlauf der Überlebensrate, bei einer 10-JÜR von 69,6% (95% KI 67,0-72,3).

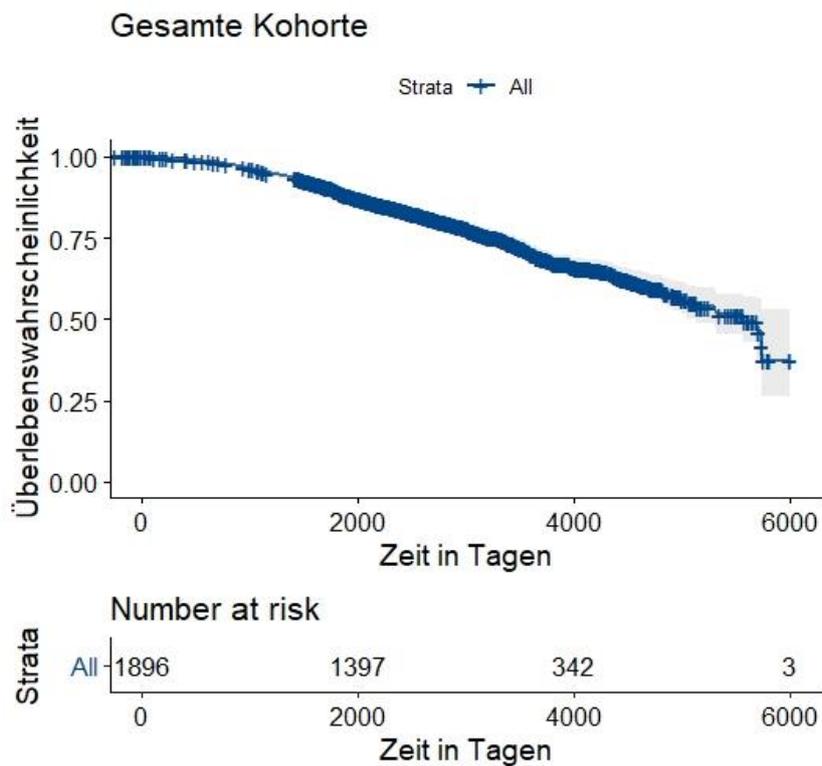


Abb. 4: Gesamtüberleben – Gesamte Kohorte

Tab. 5: Gesamtüberleben – Gesamte Kohorte

	Verstorben/ Gesamt (%)	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95%-KI)	Kumulative 5- Jahres- Überlebensrate (95%-KI)	Kumulative 10- Jahres- Überlebensrate (95%-KI)
Gesamte Kohorte	477/1913 (24,9%)	5566 (5133-NA)	89,3% (87,9-90,7)	69,6% (67,0-72,3)
Risikoprofil				
Niedrig	86/379 (22,7%)	5700 (5700-NA)	91,0% (88,1-94,0)	73,0 (67,6-78,7)
Intermediär	193/943 (20,5%)	5566 (4920-NA)	92,4% (90,7-94,1)	75,5% (72,1-79,2)
Hoch	198/591 (33,5%)	4998 (3968-NA)	83,1% (80,0-86,3)	57,6% (52,6-63,0)
Therapie				
RP	46/474 (8,8%)	5700 (5700-NA)	95,9% (94,2-97,7)	87,6% (83,4-90,2)
RT	97/299 (24,5%)	5320 (4920-NA)	90,6% (87,6-93,5)	69,2% (63,4-75,4)
RT+HT	198/393 (33,5%)	4819 (4324-NA)	85,1% (82,3-88,0)	60,5% (56,2-65,2)
RP+RT	42/153 (21,5%)	NA (5300-NA)	88,0% (83,4-92,9)	71,8% (63,7-80,9)
Sonstige	67/130 (34,0%)	5049 (4249-NA)	82,0% (76,5-88,0)	59,3% (51,6-68,1)
Altersgruppen				
<67 Jahre	102/657 (15,5%)	5736 (5700-NA)	94,4% (92,6-96,2)	80,6 (76,5-84,8)
67-73 Jahre	154/651 (23,7%)	5566 (5320-NA)	88,5% (86,1-91,1)	72,1 (68,1-76,4)
>73 Jahre	221/605 (36,5%)	3822 (3662-4686)	84,5% (81,6-87,6)	55,5% (50,6-60,8)
Registerort				
Halle	139/395 (35,2%)	5300 (4706-NA)	86,8% (83,3-90,4)	66,0% (61,0-71,5)
Regensburg	338/1518 (22,3%)	5745 (5133-NA)	89,9% (88,4-91,5)	70,7% (67,7-73,9)

4.2.2 Risikoklassifikation

Die Gruppen mit niedrigem und intermediärem Risikoprofil haben mit 22,7% und 20,5% ähnliche Anteile an absoluten Sterbefällen. In der Hochrisikogruppe beträgt der Anteil 33,5% (Tab.5). Die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Risikogruppen sind signifikant. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten sind bei Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko ähnlich hoch, bei Patienten mit hohem Risiko liegen diese deutlich darunter (Tab.5). In der Kaplan-Meier-Kurve (Abb.6) ist ein deutliches Abweichen der Kurve der Hochrisikofälle nach unten zu erkennen, wohingegen sich

die Kurven des niedrigen und intermediären Risikoprofils über weite Strecken im Prinzip nicht unterscheiden. Der Unterschied in den Überlebensraten wächst mit steigender Beobachtungszeit bis nach rund 4000 Tagen, ab dann nähern sich die Kurven wieder einander an.

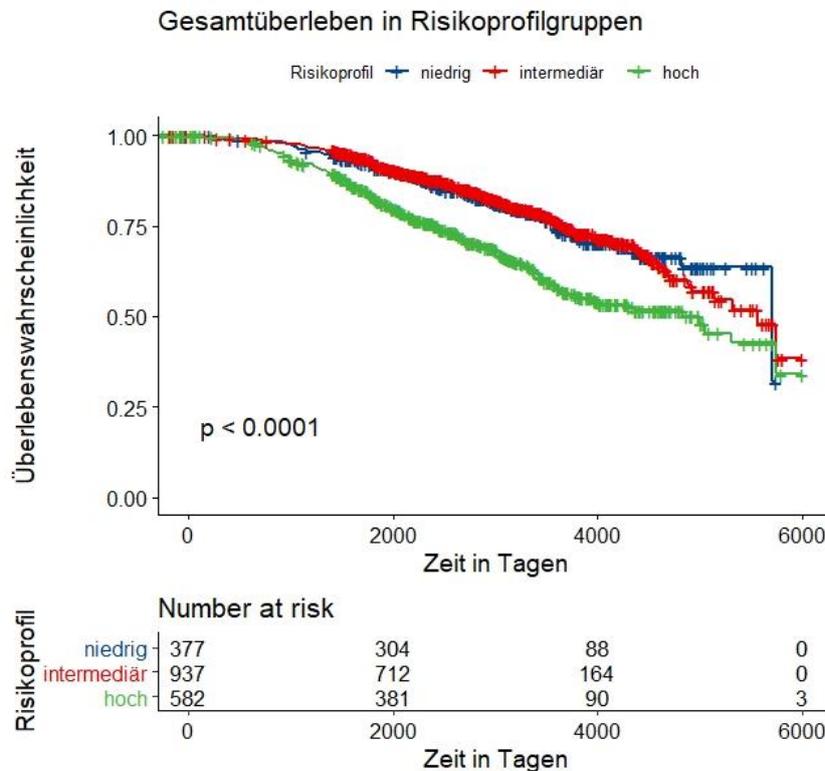


Abb. 5: Gesamtüberleben in Risikoprofilgruppen

4.2.3 Therapie

Der Anteil an Sterbefällen ist mit 8,8% in der Gruppe der RPVE deutlich geringer als in den anderen Therapiegruppen, was sich folglich auch in den Überlebensraten widerspiegelt. Mit 198 Sterbefällen treten die meisten absoluten Fälle in der RT+HT-Gruppe auf (Tab.5). Die Unterschiede in den Überlebensraten der Therapiegruppen sind signifikant. Die Gruppe mit der höchsten 5-Jahres-Überlebensrate (95,9%; 95%-KI 94,2-97,7) ist die RPVE, gefolgt von der Radiotherapie, der RPVE mit postoperativer Bestrahlung und der Radio- und Hormontherapie. Bei der 10-Jahres-Mortalitätsrate ist mit 87,6% (95% KI 83,4-90,2) ebenfalls bei der RPVE-Gruppe der höchste Wert zu verzeichnen. Die Werte von Radiotherapie und RPVE+RT liegen wieder recht nah beieinander, mit leichten Vorteilen für die letztgenannte Gruppe (Tab.5). Die Gruppe der Sonstigen hat jeweils die geringsten Überlebensraten. In der Kaplan-Meier-Kurve sticht vor allem der bessere Verlauf der RPVE-Gruppe ab knapp 2000 Tagen heraus (Abb.7).

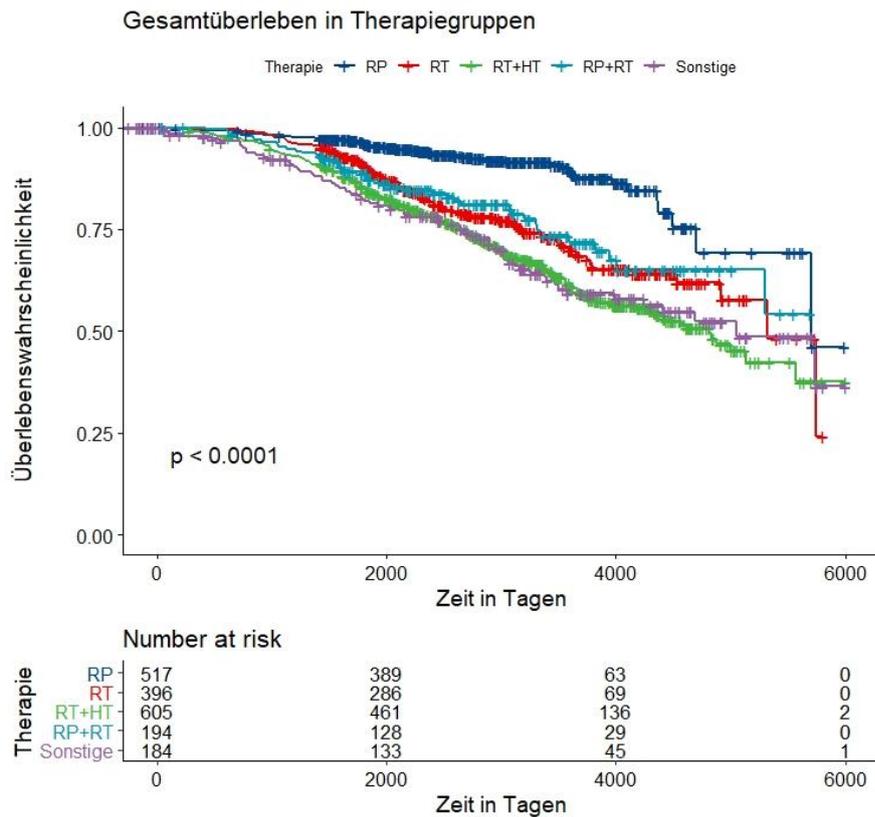


Abb. 6: Gesamtüberleben in Therapiegruppen

Die Subgruppenanalyse der Fälle mit niedrigem Risikoprofil offenbart einen niedrigeren Anteil von 6,7% Sterbefällen unter den RPVE-Fällen, verglichen mit den anderen Therapien. Dort liegen die Anteile bei rund einem Viertel (Tab.6). Die Unterschiede im Überleben zwischen den Therapiegruppen sind signifikant. Bei den 5-Jahres-Überlebensraten entsteht in Rangfolge der Therapien ein ähnliches Bild wie in der Gesamtkohorte bei insgesamt höheren Überlebensraten. Die 5-JÜR der mit RPVE behandelten Fälle liegt bei 96,7% (95% KI 92,2-100). Dahinter folgen die RT-Fälle (90,4%, 95% KI 85,7-95,3) und die RT+HT-Fälle (88,5%, 95% KI 82,9-94,6). Die Gruppe der postoperativ bestrahlten Patienten sticht mit niedrigeren 5-JÜR und höheren 10-JÜR als in der Gesamtkohorte heraus. An dieser Stelle soll allerdings auf die geringe Gruppengröße von 12 Fällen hingewiesen werden. In der Kaplan-Meier-Kurve wird die höhere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der RPVE-Fälle sichtbar. Die Kurven der strahlentherapeutisch behandelten Fälle liegen eng beieinander, der Kurvenverlauf der RP+RT-Fälle ist aufgrund der geringen Fallzahl uneinheitlich (Abb.8).

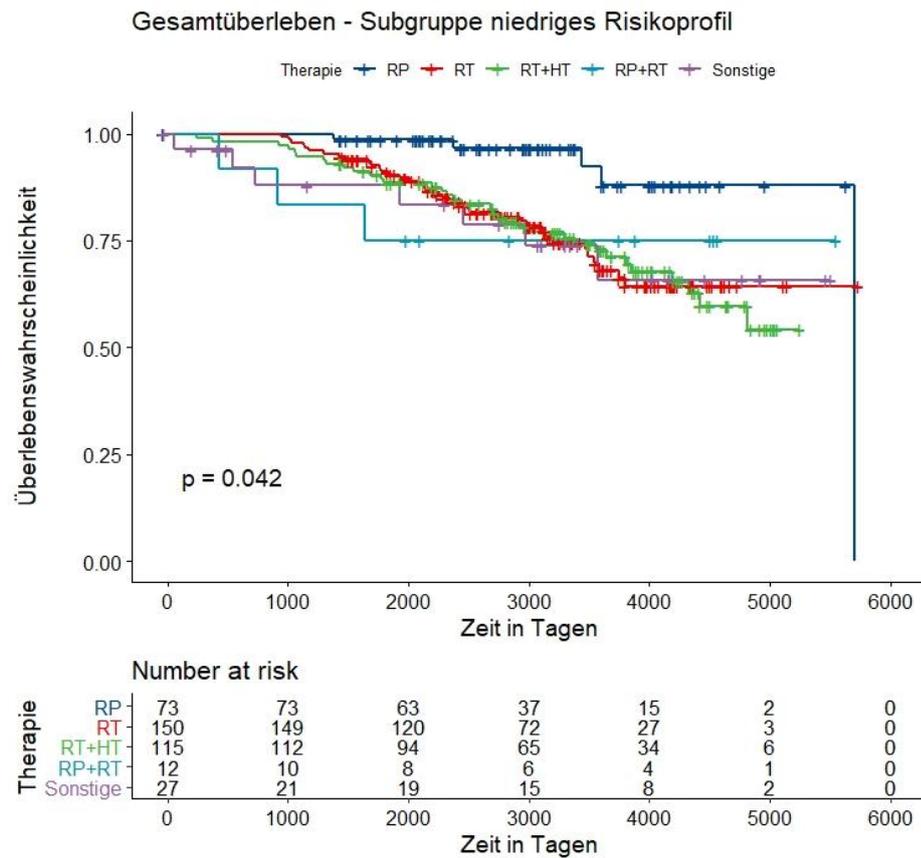


Abb. 7: Gesamtüberleben in Therapiegruppen in der Subgruppe mit niedrigem Risikoprofil

In der Subgruppenanalyse der Fälle mit intermediärem Risikoprofil zeigt sich bei den RPVE-Fällen ein Anteil von Sterbefällen von 8,7%. Die Anteile von Sterbefällen an den strahlentherapeutischen Fällen liegen bei 21,1% und 36,1%. Die Unterschiede im Überleben zwischen den Therapien sind signifikant. Die 5- und 10-JÜR liegen durchweg über den Werten der Gesamtkohorte (Tab.6). Der Verlauf der Gesamtüberlebenskurven ist in Abbildung 9 zu sehen.

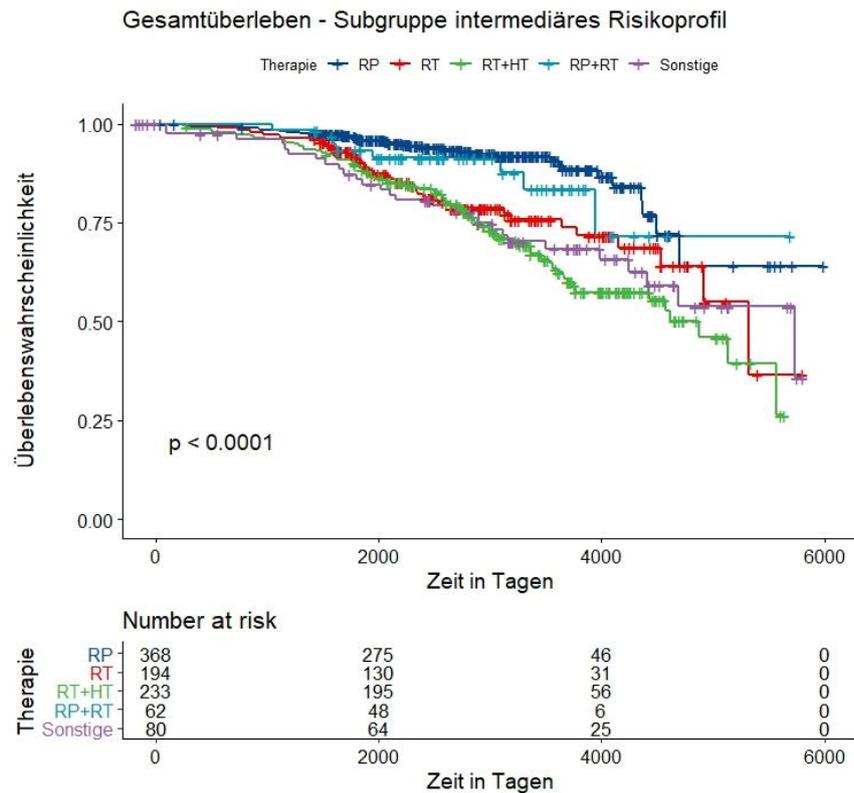


Abb. 8: Gesamtüberleben in Therapiegruppen in der Subgruppe mit intermediärem Risikoprofil

In der Subgruppenanalyse der Fälle mit hohem Risikoprofil liegen die Anteile der Sterbefälle bei den einzelnen Therapien erwartungsgemäß höher als bei den Subgruppen mit niedrigem und intermediärem Risiko (Tab.6). Die Unterschiede im Überleben zwischen den Therapien sind signifikant. Die Überlebensraten bei Patienten mit hohem Risiko liegen erwartungsgemäß leicht unter denen der Gesamtkohorte. Hier liegen die 5-JÜR mit 91,5% (95% KI 85,2-98,3) bei RPVE-Fällen, 86,6 (95% KI 80,5-93,2) und 86,2 (95% KI 77,2-96,3) bei RP+RT bzw. RT-Fällen am höchsten. Bei den 10-JÜR fallen operativen Fälle mit höherem Überleben auf, in der Kaplan-Meier-Kurve (Abb.10) stellt sich diese Situation im Kurvenverlauf ab rund 2000 Tagen dar.

Gesamtüberleben - Subgruppe hohes Risikoprofil

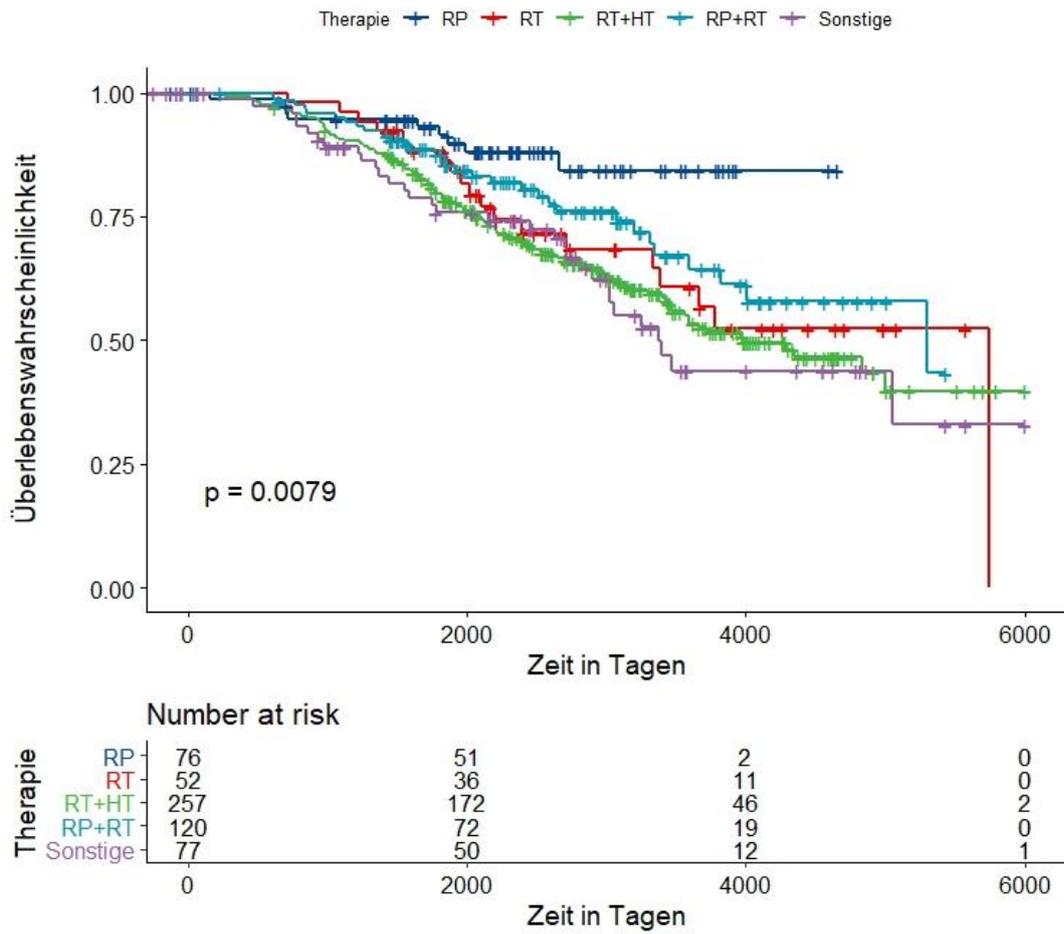


Abb. 9: Gesamtüberleben in Therapiegruppen in der Subgruppe mit hohem Risikoprofil

Tab. 6: Gesamtüberleben in Therapiegruppen in den Subgruppen mit niedrigem, intermediärem und hohem Risikoprofil

	Verstorben/ Gesamt (%)	Mediane Überlebenszeit in Tagen (95% KI)	5-Jahres- Gesamtüberleben srate (95% KI)	10-Jahres- Gesamtüberlebens rate (95% KI)
Niedriges Risikoprofil				
RP	5/74 (6,7%)	5700 (NA-NA)	96,7% (92,2-100)	87,9% (76,4-100)
RT	37/150 (24,7%)	NA (NA-NA)	90,4% (85,7-95,3)	68,1% (59,2-78,4)
RT+HT	34/115 (29,6%)	NA (4418-NA)	88,5% (82,9-94,6)	71,3% (62,6-81,2)
RP+RT	3/12 (25%)	NA (NA-NA)	75,0% (54,1-100)	75,0% (54,1-100)
Sonstige	7/28 (25%)	NA (43577-NA)	83,5 % (69,9-99,7)	65,7% (46,9-92,1)
Intermediäres Risikoprofil				
RP	32/368 (8,7%)	NA (4706-NA)	96,3% (94,3-98,3)	88,5% (83,7-93,6)
RT	41/194 (21,1%)	5320 (4920-NA)	90,6% (86,5-95,0)	73,7% (65,8-82,5)
RT+HT	84/233 (36,1%)	4875 (4436-NA)	89,2% (85,3-93,3)	61,7% (54,8-69,4)
RP+RT	8/62 (12,9%)	NA (NA-NA)	91,5% (84,6-98,9)	83,5% (71,9-96,9)
Sonstige	28/86 (32,6%)	5736 (4407-NA)	85,9% (78,6-94,0)	68,4% (58,4-80,2)
Hohes Risikoprofil				
RP	9/78 (11,5%)	NA (NA-NA)	91,5% (85,2-98,3)	84,3% (74,5-95,4)
RT	19/52 (36,5%)	5745 (3390-NA)	86,2% (77,2-96,3)	56,7% (42,2-76,3)
RT+HT	107/257 (41,6%)	3983 (3470-NA)	78,9 % (74,0-84,1)	52,6% (45,8-60,4)
RP+RT	31/121 (25,6%)	5300 (3822-NA)	86,6% (80,5-93,2)	64,4% (53,3-77,8)
Sonstige	32/83 (38,6%)	3378 (3023-NA)	75,8% (66,4-86,6)	43,9% (31,5-61,1)

4.2.4 Altersgruppen

Bei den unter 67-Jährigen verstarben mit 102 (15,5%) am wenigsten Fälle. Mit steigendem Alter nimmt dieser Anteil zu (Tab.5). Die Unterschiede im Überleben zwischen den Altersgruppen sind signifikant. Die junge und mittlere Altersgruppe weist jeweils höhere 5- und 10-JÜR als die Gesamtkohorte auf, die ältere Altersgruppe liegt mit 84,5 (95% KI 81,6-87,6) bzw. 55,5% (95% KI 50,6-60,8) darüber. In der Kaplan-Meier-Kurve (Abb.11) wird ein weitestgehend unabhängiger Verlauf der Kurven sichtbar. Der Überlebensnachteil der ältesten Gruppe wächst mit der Überlebenszeit, während sich die mittlere Altersgruppe ab rund 3500 Tagen der jüngeren Gruppe wieder etwas annähert.

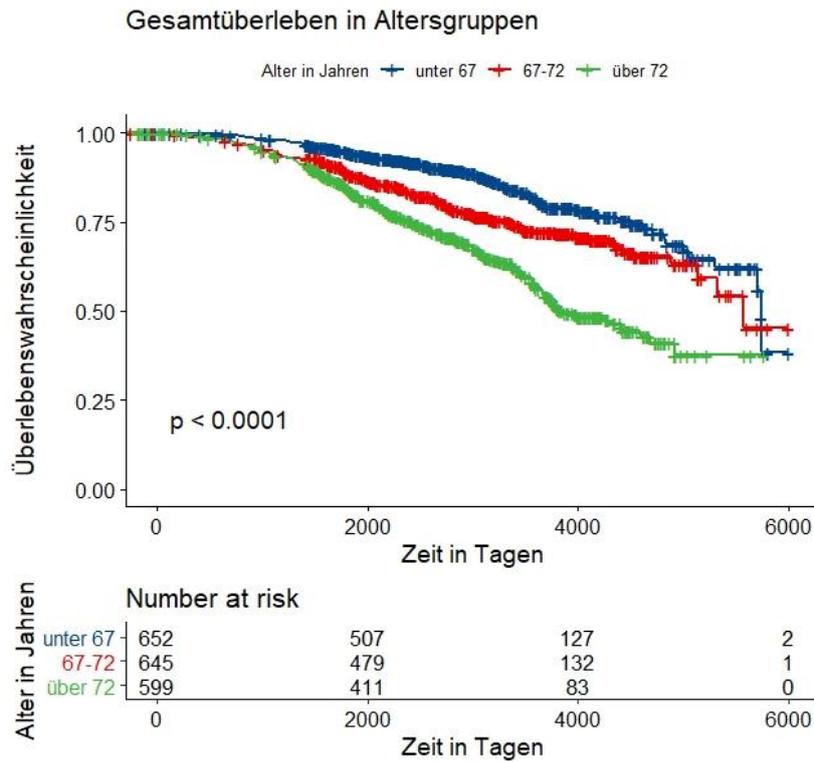


Abb. 10: Gesamtüberleben in Altersgruppen

4.3 Kumulative Inzidenz Krankheitsspezifische Mortalität

4.3.1 Gesamtkohorte

Im Regensburger Kollektiv (Tab.7) verstarben bis zum Ende der Beobachtungszeit 170 Fälle (11,2%) an den Folgen des Prostatakarzinoms. Die 5-Jahres-Mortalitätsrate beträgt 6,3% (95% KI 5,2-7,6) und die 10-Jahres-Mortalitätsrate 11,9% (10,2-13,9). Die Abbildung Nr.12 zeigt den zeitlichen Verlauf der krankheitsspezifischen Mortalität der gesamten Regensburger Kohorte. Es imponiert ein fast lineares Bild bis nach knapp 4000 Tagen.

kumulative Krankheitsspezifische Mortalität in Gesamtkohorte

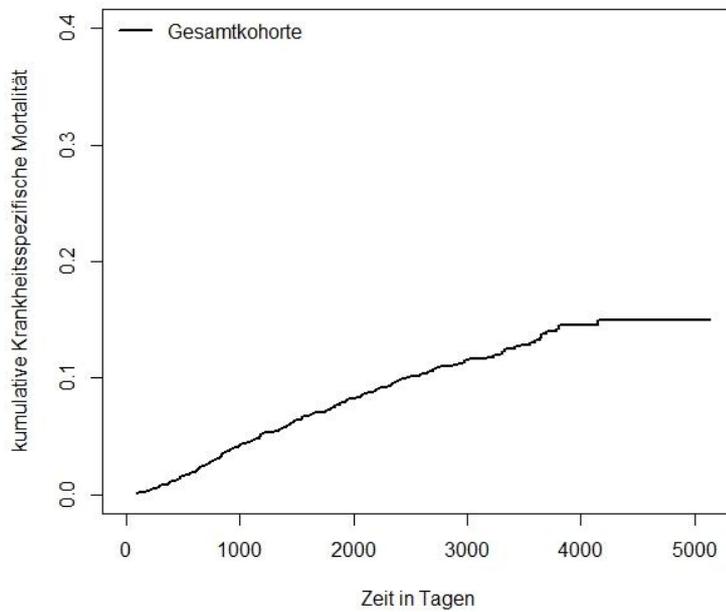


Abb. 11: Kumulative Krankheitsspezifische Mortalität – Gesamte Kohorte Regensburg

Tab. 7: Kumulative Krankheitsspezifische Mortalität - Regensburg

	tumorbedingt Verstorben /Gesamt (%)	Kumulative 5-Jahres- Mortalitätsrate in Prozent (95% KI)	Kumulative 10-Jahres- Mortalitätsrate in Prozent (95% KI)
Gesamtkohorte	170/1518 (11,2%)	6,3% (5,2-7,6)	11,9% (10,2-13,9)
Risikogruppe			
Niedrig	26/312 (8,3%)	4,2% (2,5-7,2)	8,3% (5,6-12,3)
Intermediär	55/750 (7,3%)	3,6% (2,5-5,2)	8,4% (6,4-11,0)
Hoch	89/456 (19,5%)	10,5% (8,0-13,7)	18,8% (15,4-23,0)
Therapie			
RP	16/442 (3,6%)	2,1% (1,1-3,9)	5,5% (3,0-10,2)
RT	34/368 (9,2%)	5,6% (3,6-8,6)	10,8% (7,6-15,2)
RT+HT	86/509 (16,9%)	10,4% (8,1-13,4)	17,5% (14,2-21,4)
RP+RT	27/159 (17,0%)	17,7% (11,5-23,8)	19,9% (13,6-28,5)
Sonstige	7/40 (17,5%)	17,9% (9,0-34,0)	17,9% (9,0-34,0)
Altersgruppen			
<67 Jahre	42/513 (8,2%)	4,3% (2,8-6,4)	7,9% (5,7-10,8)
67-73 Jahre	56/514 (11,0%)	5,4% (3,8-7,8)	11,3% (8,7-14,5)
>73 Jahre	72/491 (14,7%)	8,4% (6,3-11,3)	16,6% (13,1-20,9)

4.3.2 Risikoklassifikation

Der Anteil von krebsbedingten Sterbefällen bei niedrigem und intermediärem Risikoprofil ist ähnlich hoch (Tab.7). Bei hohem Risikoprofil ist dieser mehr als doppelt so groß und mit 89 Fällen auch absolut gesehen am größten. Die kumulative krankheitsspezifische Mortalität ist bei sowohl niedrigem Risiko mit 4,2% (95% KI 2,5-7,2), als auch bei intermediärem Risiko mit 3,6% (95% KI 2,5-7,2) ähnlich niedrig. Ein hohes Risiko geht mit einer mehr als doppelt so hohen 5- und 10-Jahres-Mortalitätsrate einher. In der zeitlichen Entwicklung erkennt man einen deutlich höheren Verlauf der Kurve des hohen Risikoprofils, die Graphen des niedrigen und intermediären Risikoprofils unterscheiden sich kaum (Abb.13).

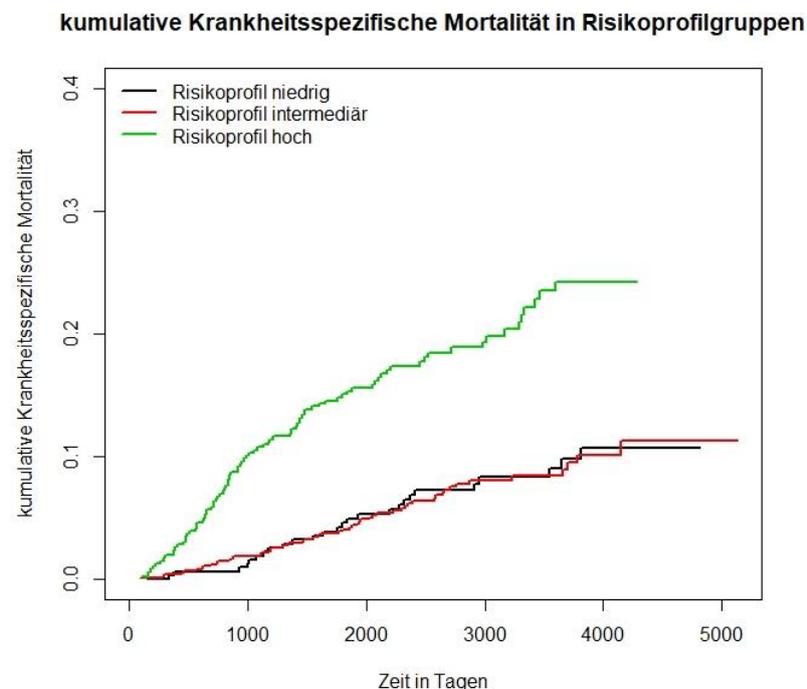


Abb. 12: Kumulative Krankheitsspezifische Mortalität in Risikoprofilgruppen

4.3.3 Therapie

Unter Fällen, die eine RPVE erhielten, war der Anteil krebsbedingter Sterbefälle mit 3,6% am niedrigsten (Tab.7). Bei der Radiotherapie verstarben 34 Fälle (9,2%) an den Folgen Ihres Prostatakrebsleidens, die restlichen Gruppen hatten fast doppelt so hohe Anteile krebsbedingter Sterbefälle. Die krankheitsspezifischen 5- und 10-Jahres-Mortalitätsraten für die RPVE und die Radiotherapie sind deutlich niedriger als die der anderen Therapien, wobei die Raten der RPVE mit 2,1% (95% KI 1,1-3,9) bzw. 5,5% (95% KI 3,0-10,2) jeweils etwa halb so hoch wie bei den RT-Fällen

sind. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben liegen bei der krankheitsspezifischen 5-Jahres-Mortalitätsrate die RP+RT-Fälle deutlich über den ersten drei Therapieformen. Im zeitlichen Verlauf (Abb.13) lässt sich ein fast identischer Verlauf der Kurven von RP- und RT-Fällen bis nach ca. 1000 Tagen beobachten. Danach divergieren die Kurvenverläufe.

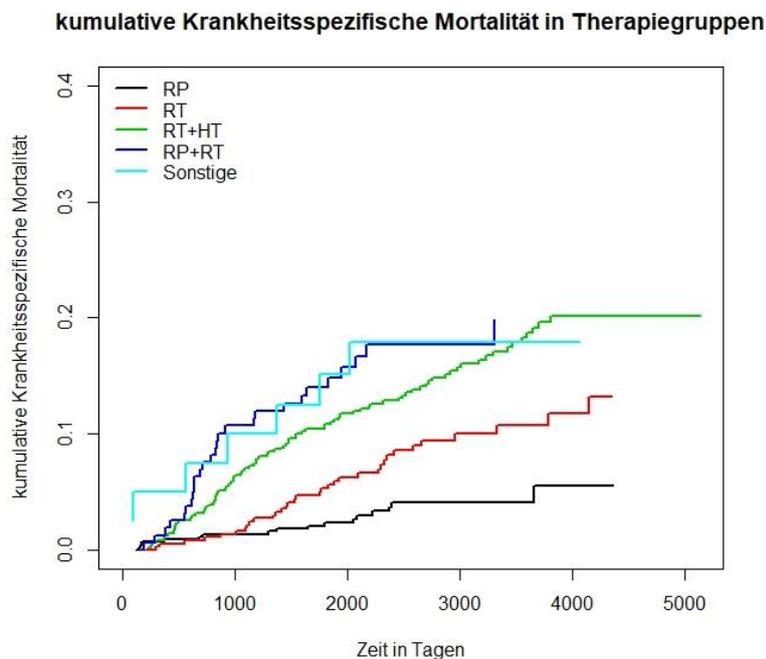


Abb. 13: Kumulative Krankheitsspezifische Mortalität in Therapiegruppen

Unter den Patienten mit niedriger Risikogruppe sind nur wenige tumorbedingte Sterbefälle zu verzeichnen (Tab.8). Die Anteile tumorbedingter Sterbefälle liegen je Therapie unter denen der Gesamtkohorte (Tab.7), auch wenn bei den RPVE-Fällen der Anteil von 3,3% sehr ähnlich ist. Die 5-Jahres-Mortalitätsraten der ersten drei Therapieformen liegen nah beieinander, mit einem leichten Vorteil für die Operation (4,0% 95% KI 1,0-15,5), gefolgt von den RT- und RT+HT-Fällen. Der Unterschied in der Mortalitätsraten zwischen den drei Therapien steigt mit zunehmender Beobachtungszeit. Der zeitliche Verlauf ist in Abbildung Nr. 14 dargestellt.

Krankheitsspezifische Mortalität - Subgruppe niedriges Risikoprofil

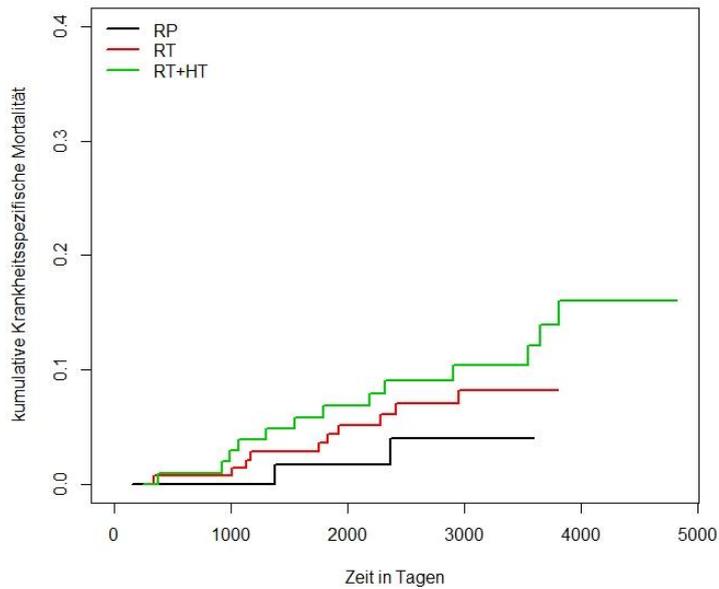


Abb. 14: Kumulative Krankheitsspezifische Mortalität in Therapiegruppen in der Subgruppe mit niedrigem Risikoprofil

Betrachtet man die Fälle mit intermediärem Risikoprofil, so fallen bei den RP-Fällen lediglich 7 (2,2 %) krebsbedingte Sterbefälle auf. Die Anteile bei den anderen Therapien sind rund 4-fach so hoch (Tab.8). Die 5-JMR bei den RP-Fällen ist mit 0,6% (95% KI 0,2-2,5) die niedrigste aller Subgruppen in unserem Kollektiv. Mit Ausnahme der RT+HT-Fälle liegen alle 5- und 10-Jahres-Mortalitätsraten der intermediären Subgruppe jeweils unter denen der Gesamtkohorte. Bei der grafischen Darstellung fällt ein niedrigerer Verlauf der RP-Kurve auf, die anderen Therapien liegen darüber (Abb.15).

Krankheitsspezifische Mortalität - Subgruppe intermediäres Risikoprofil

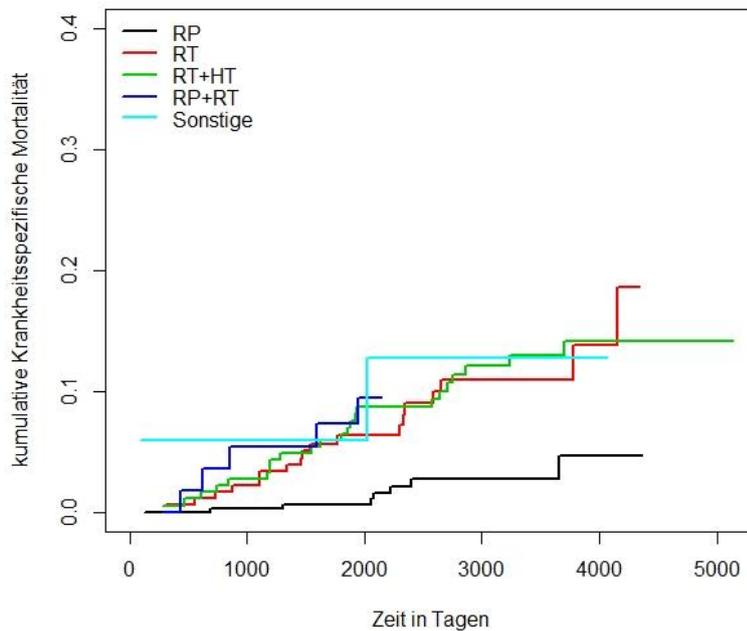


Abb. 15: Kumulative Krankheitsspezifische Mortalität in Therapiegruppen in der Subgruppe mit intermediärem Risikoprofil

Bei den Fällen mit hohem Risikoprofil steigen die Anteile tumorbedingter Sterbefälle im Vergleich zu den niedrigeren Risikogruppen bei allen Therapien an (Tab.8). Die 5-JMR beträgt bei den RT-Fällen 6,4% (95% KI 2,1-18,4) und liegt damit unter der 5-JMR der RP-Fälle mit 8,8% (95% KI 4,1-18,7). Bis nach rund 1300 Tagen ist in der RT-Gruppe kein tumorbedingter Sterbefall zu verzeichnen (Abb.16). Die Kurven von RP- und RT-Fällen schneiden sich bei etwa 2000 Tagen, ab dann liegt die Mortalitätsrate der RT-Fälle über der der RP-Fälle. Das Niveau der anderen 3 Therapiegruppen liegt über der gesamten Beobachtungszeit deutlich über den RP- und RT-Fällen. Die 10-JMR der RP-Fälle ist 10,6% (95% KI 5,2-21,1) und der RT-Fälle 15,4% (95% KI 7,0-32,1).

Krankheitsspezifische Mortalität - Subgruppe hohes Risikoprofil

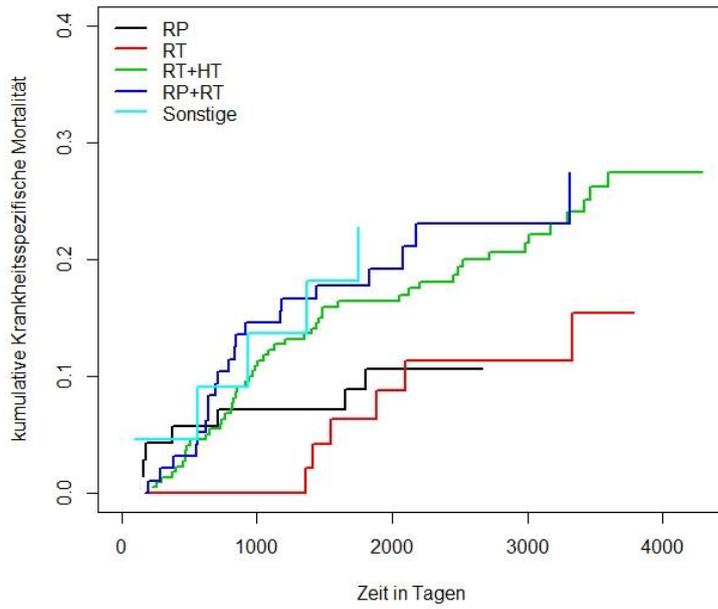


Abb. 16: Kumulative Krankheitsspezifische Mortalität in Therapiegruppen in der Subgruppe mit hohem Risikoprofil

Tab. 8: Kumulative krankheitsspezifische Mortalität in Therapiegruppen in den Subgruppen mit niedrigem, intermediäres und hohem Risikoprofil

	tumorbedingt verstorben/ Gesamt (%)	Kumulative 5-Jahres- Mortalitätsrate in Prozent (95% KI)	Kumulative 10-Jahres- Mortalitätsrate in Prozent (95% KI)
Niedriges Risikoprofil			
RP	2/60 (3,3%)	4,0% (1,0-15,5)	4,0% (1,0-15,5)
RT	10/141 (7,1%)	5,1% (2,5-10,6)	8,2% (4,4-14,9)
RT+HT	13/103 (12,6%)	6,9% (3,3-13,9)	16,0% (9,4-26,6)
RP+RT	1/7 (14,3%)	NA	NA
Sonstige	0/1 (0%)	NA	NA
Intermediäres Risikoprofil			
RP	7/312 (2,2%)	0,6% (0,2-2,5)	4,6% (1,8-11,6)
RT	18/179 (10,0%)	6,3% (3,5-11,1)	11,0% (6,7-17,6)
RT+HT	23/186 (12,4%)	8,7 % (5,4-13,8)	13,0% (8,7-19,2)
RP+RT	5/56 (8,9%)	9,4% (4,0-21,2)	9,4% (4,0-21,2)
Sonstige	2/17 (11,8%)	12,7% (3,3-42,3)	12,7% (3,3-42,3)
Hohes Risikoprofil			
RP	7/70 (10%)	8,8% (4,1-18,7)	10,6% (5,2-21,1)
RT	6/48 (12,5%)	6,4% (2,1-18,4)	15,4% (7,0-32,1)
RT+HT	50/220 (22,7%)	17,5% (13,1-23,3)	27,4% (16,9-28,7)
RP+RT	21/96 (21,9%)	21,1% (13,9-31,4)	27,5% (17,4-41,7)
Sonstige	5/22 (22,7%)	22,7% (10,2-46,3)	22,7% (10,2-46,3)

4.3.4 Altersgruppen

Mit dem Alter steigen die Anteile tumorbedingter Sterbefälle an (Tab.7). Die 5-JMR betragen 4,3% (95% KI 2,8-6,4), 5,4% (95% KI 3,8-7,8) und 8,4% (95% KI 6,3-11,1) in der jungen, mittleren und älteren Altersgruppe. Bei der Betrachtung des zeitlichen Verlaufs fällt auf, dass die Kurve der ältesten Altersgruppe erst nach knapp über 1000 Tagen eine höhere krankheitsspezifische Mortalitätsrate als die mittlere Altersgruppe aufweist (Abb. 17). Ab dann zeigt sich eine zunehmende Mortalitätsrate bei steigendem Alter. Die Kurven der mittleren und jüngeren Altersgruppe nähern sich zum Ende der Beobachtungszeit wieder leicht aneinander an.

kumulative Krankheitsspezifische Mortalität in Altersgruppen

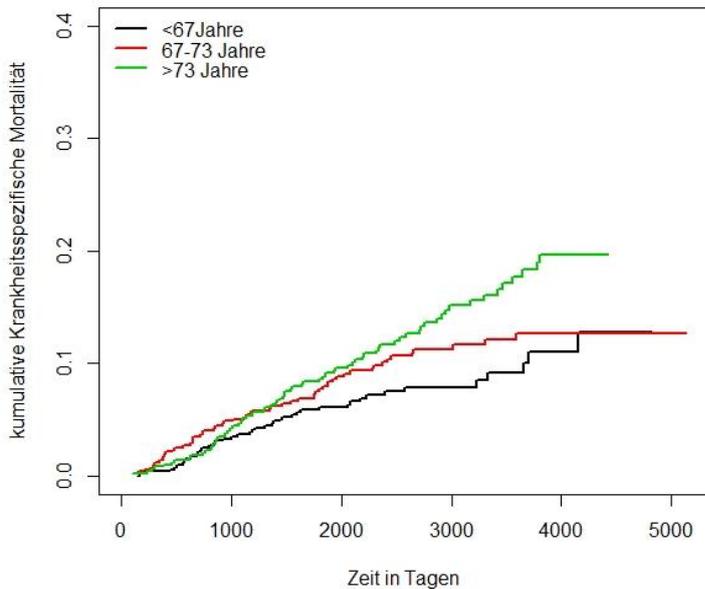


Abb. 17: Kumulative Krankheitsspezifische Mortalität in Altersgruppen

4.4 Regressionsmodelle - Gesamtüberleben

4.4.1 Gesamtkohorte

In der Cox-Regressionsanalyse der Gesamtkohorte (Tab.9) zeigte sich ein Hazard-Ratio von 2,7 (95% KI 1,9-3,8) für die RT-Fälle gegenüber den RP-Fällen. Nach Adjustierung für das Alter und das Risikoprofil sank das Risiko auf das 1,9-fache (95% KI 1,3-2,8), während es nach Adjustierung für das Alter und die einzelnen Bestandteile der Risikoklassifikation 2,6 (95% KI 1,3-5,5) betrug. Bei den RT+HT-Fällen lag das Hazard-Ratio zunächst bei 3,7 (95% KI 2,7-5,0) und betrug nach Adjustierung für Therapie, Alter und Risikoklassifikation 2,2 (95% KI 1,6-3,1) im Vergleich zu den RP-Fällen. Auch hier stieg das Hazard-Ratio nach Adjustierung im Modell 4 wieder an. Für die RP+RT-Fälle zeigte sich im Vergleich zu den RP-Fällen ein Hazard-Ratio von 2,5 (95% KI 1,7-3,8) und nach Adjustierung für das Alter von 2,5 (95% KI 1,6-3,8). Wenn zusätzlich für die Risikoklassifikation adjustiert wurde, betrug das Hazard-Ratio 2,1 (95% KI 1,3-3,2). Dieses Hazard-Ratio sank nach Adjustierung für die einzelnen Bestandteile der Risikoklassifikation noch einmal auf dann 2,0 (95% KI 1,2-3,3). Die Sonstigen-Fälle hatte in fast allen Rechenmodellen ein höheres Risiko zu versterben als die anderen Therapiegruppen.

Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr betrug das Risiko für Todesfälle das 1,05-fache (95% KI 1,04-1,07), wenn für die Therapieart adjustiert wurde. Dieses Hazard-Ratio pro Lebensjahr veränderte sich nicht wesentlich, wenn für die Risikoklassifikation, deren Bestandteile und den Registerort adjustiert wurde.

Unter Berücksichtigung von möglichen Confoundern fanden wir ein 1,1-faches Risiko (95% KI 0,8-1,4) in der Gruppe mit intermediärem Risikoprofil gegenüber der Gruppe mit niedrigem Risikoprofil. In der Gruppe mit hohem Risikoprofil stieg das Risiko zu versterben auf das 1,6-fache (95% KI 1,2-2,1) im Vergleich zur ersten Gruppe.

Die Cox Regressionsanalyse ergab keine Unterschiede im Risiko zu versterben bei unterschiedlichen PSA-Werten. Die Differenzierung in die Tumorstadien T1 bis T4 ergab nach Adjustierung für mögliche Confounder, dass Patienten der Gruppen T2, T3 und T4 im Vergleich zur Gruppe T1 ein höheres Risiko zu versterben aufwiesen. Die Hazard-Ratios betragen in der T2-Gruppe 1,2 (95% KI 0,8-1,7), in der T3-Gruppe 1,3 (95% KI 0,7-2,3) und in der T4-Gruppe 1,4 (95% KI 0,5- 4,4). Wenn kein Tumorstadium dokumentiert wurde (TX-Gruppe), betrug das Hazard Ratio 1,5 (95% KI 0,2-11,1). Ebenfalls ein steigendes Risiko zu versterben zeigte sich bei der Gruppe mit einem Gleason-Score von 7 und der Gruppe mit einem Gleason-Score von 8 bis 10 im Vergleich zur Gruppe mit einem Gleason-Score von 2 bis 6. Das Hazard-Ratio betrug 1,1 (95% KI 0,7-1,8) in der ersten Gruppe und 1,9 (95% KI 1,4-3,6) in der zweiten Gruppe, wenn für die Therapie, das Alter, den PSA-Wert und das Tumorstadium adjustiert wurde.

Nach Adjustierung für mögliche Confounder betrug das Risiko zu versterben bei den Patienten, deren Daten aus dem klinischen Krebsregister Regensburg stammten, im Vergleich zu denen aus Halle das 0,6-fache (95% KI 0,4-0,9).

Tab. 9: Cox Regression (Gesamtüberleben) – Gesamte Kohorte

	Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4	Modell 5
	HR (95% KI)	HR (95% KI)	HR (95% KI)	HR (95% KI)	HR (95% KI)
Therapie					
RP	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
RT	2,7 (1,9-3,8)	1,9 (1,3-2,7)	1,9 (1,3-2,8)	2,6 (1,3-5,5)	2,3 (1,1-4,9)
RT+HT	3,7 (2,7-5,0)	2,4 (1,7-3,4)	2,2 (1,6-3,1)	2,8 (1,6-4,9)	2,6 (1,5-4,5)
RP+RT	2,5 (1,7-3,8)	2,5 (1,6-3,8)	2,1 (1,3-3,2)	2,0 (1,2-3,3)	2,0 (1,2-3,2)
Sonstige	3,6 (2,5-5,2)	2,6 (1,8-3,9)	2,4 (1,6-3,6)	3,3 (2,0-5,4)	2,6 (1,5-4,5)
Alter (kontinuierlich)		1,05 (1,04- 1,07)	1,05 (1,04- 1,07)	1,05 (1,02- 1,08)	1,05 (1,02- 1,08)
Risikoprofil					
niedrig			Referenz		
intermediär			1,1 (0,8-1,4)		
hoch			1,6 (1,2-2,1)		
PSA (kontinuierlich)				1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)
Tumorstadium					
T1				Referenz	Referenz
T2				1,1 (0,8-1,6)	1,1 (0,7-1,6)
T3				1,2 (0,7-2,2)	1,2 (0,7-2,1)
T4				1,4 (0,5-4,4)	1,2 (0,4-3,8)
TX				1,5 (0,2-11,1)	1,5 (0,2-11,2)
Gleason-Score					
3-6				Referenz	Referenz
7				1,1 (0,7-1,8)	1,2 (0,8-1,9)
8-10				1,9 (1,4-3,6)	2,1 (1,3-3,5)
Registerort					
Halle					Referenz
Regensburg					0,6 (0,4-0,9)

4.4.2 Subgruppenanalyse

4.4.2.1 Niedriges Risikoprofil

Bei Betrachtung der Subgruppe mit niedrigem Risikoprofil (Tab.10) betrug das altersadjustierte Hazard Ratio für die RT-Fälle und die RT+HT-Fälle gegenüber den RP-Fällen jeweils 2,2 (95% KI 0,8-5,9). Für die RP+RT-Fälle war das Risiko zu versterben um das 2,7-fache (95% KI 0,6-11,4) erhöht. Für die Sonstigen-Fälle betrug das Hazard Ratio 2,4 (95% KI 0,7-8,0). Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr betrug das Risiko zu versterben das 1,07-fache (95% KI 1,03-1,11) zu. Die aufgezeigten Assoziationen erreichten, abgesehen vom Alter, nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Tab. 10: Cox Regression (Gesamtüberleben) in Subgruppe mit niedrigem Risikoprofil

	HR (95% KI)	p-Wert
Therapie		
RP	Referenz	Referenz
RT	2,2 (0,8-5,9)	0,11
RT+HT	2,2 (0,8-5,9)	0,13
RP+RT	2,7 (0,6-11,4)	0,18
Sonstige	2,4 (0,7-8,0)	0,14
Alter	1,07 (1,03-1,11)	0,002

4.4.2.2 Intermediäres Risikoprofil

In der Gruppe mit intermediärer Risikoklassifikation (Tab.11) wiesen die RT-Fälle im Vergleich zu den RP-Fällen ein 1,9-fach (95% KI 1,2-3,1) erhöhtes Risiko zu versterben auf. Bei den RT+HT-Fällen betrug das Hazard Ratio 2,5 (95% KI 1,6-3,9). Für die RP+RT-Fälle lag das Hazard-Ratio im Vergleich zur RPVE bei 1,4 (95% KI 0,7-3,1). Die Sonstigen-Fälle hatten ein 2,2-fach (95% KI 1,3-3,8) erhöhtes Risiko zu versterben. Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr betrug das Risiko zu versterben das 1,05-fache (95% KI 1,02-1,07) zu. Die Ergebnisse erreichten, abgesehen von den RP+RT-Fällen, das Signifikanzniveau von 0,05.

Tab. 11: Cox Regression (Gesamtüberleben) in Subgruppe mit intermediärem Risikoprofil

	HR (95% KI)	p-Wert
Therapie		
RP	Referenz	Referenz
RT	1,9 (1,2-3,1)	0,01
RT+HT	2,5 (1,6-3,9)	< 0,0001
RP+RT	1,4 (0,7-3,1)	0,37
Sonstige	2,2 (1,3-3,8)	0,004
Alter	1,05 (1,02-1,07)	0,0006

4.4.2.3 Hohes Risikoprofil

Unter den Fällen mit hohem Risiko (Tab.12) betrug das Hazard Ratio für die Radiotherapie gegenüber der RPVE 1,8 (95% KI 0,8-1,4). RT+HT-Fälle wiesen ein 2,0-fach (95% KI 1,0-4,0) erhöhtes Risiko zu versterben auf. Für diese beiden Gruppen erreichten die Ergebnisse nicht das Signifikanzniveau von

0,05. Die RP+RT-Fälle hatten ein 2,1-fach (95% KI 1,0-4,8) erhöhtes Risiko zu versterben. Bei den Sonstigen betrug das Hazard Ratio 2,5 (95% KI 1,2-5,3). Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr betrug das Risiko zu versterben das 1,05-fache (95% KI 1,03-1,08).

Tab. 12: Cox Regression (Gesamtüberleben) in Subgruppe mit hohem Risikoprofil

	HR (95% KI)	p-Wert
Therapie		
RP	Referenz	Referenz
RT	1,8 (0,8-4,0)	0,16
RT+HT	2,0 (1,0-4,0)	0,06
RP+RT	2,1 (1,0-4,8)	0,04
Sonstige	2,5 (1,2-5,3)	0,02
Alter	1,05 (1,03-1,08)	< 0,0001

4.5 Regressionsmodelle – krankheitsspezifisches Überleben

4.5.1 Gesamtkohorte

Die Competing-Risk-Regressionen führten wir für die Kohorte des Krebsregisters Regensburg durch (Tab.13). Hier berechneten wir ein Hazard-Ratio von 2,5 (95% KI 1,4-4,4) für die RT-Fälle im Vergleich zur RPVE. Nach Adjustierung für das Alter sank das Risiko zu versterben auf 2,0 (95% KI 1,1-3,8) und bei zusätzlicher Adjustierung für die Risikoklassifikation auf das 2,2-fache (95% KI 1,1-4,2). Das Hazard-Ratio war mit 1,9 (95% KI 0,8-4,8) am niedrigsten, wenn für die einzelnen Bestandteile der Risikoklassifikation adjustiert wurde. Das Risiko zu versterben war für die RT+HT-Fälle durchweg höher als für die Radiotherapie allein, blieb aber ebenso stabil unter den Hazard-Ratios der RP+HT-Fälle.

Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr betrug das Risiko zu versterben das 1,03-fache (95% KI 1,00-1,06), wenn für die Therapie adjustiert wurde. Dieses Hazard-Ratio pro Lebensjahr blieb nach Adjustierung für die Risikoklassifikation und deren Bestandteile leicht erhöht.

Unter Berücksichtigung möglicher Confounder fanden wir ein 1,1-faches Risiko (95% KI 0,7-1,8) unter den Fällen mit intermediärem Risikoprofil gegenüber Fällen mit niedrigem Risiko. Für Fälle mit

hohem Risikoprofil stieg das Risiko zu versterben auf das 2,3-fache (95% KI 1,4-3,6) im Vergleich zur RPVE. Die Competing Risk Regressionsanalyse ergab keine Unterschiede im Risiko zu versterben bei unterschiedlichen PSA-Werten. Die Differenzierung in die Tumorstadien T1 bis T4 ergab nach Adjustierung für mögliche Confounder, dass mit steigendem Tumorstadium das Risiko zu versterben zunahm. So betrug für das Stadium T2 das Hazard Ratio 1,3 (0,9 - 1,8), für das Stadium T3 2,2 (95% KI 1,4-3,5) und für das Stadium T4 5,5 (95% KI 1,7-17,7). Wenn kein Tumorstadium dokumentiert war, betrug das Hazard-Ratio im Vergleich zum Stadium T1 2,9 (95% KI 0,8-10,4).

Nach Adjustierung für mögliche Confounder fanden wir ein Hazard Ratio von 1,1 (95% KI 0,5-2,7) für Fälle mit einem Gleason-Score von 7 im Vergleich zu denen mit einem Gleason-Score von 3-6. Dieses Risiko zu versterben steigerte sich auf das 2,5-fache (95% KI 1,0-6,3) bei den Fällen mit einem Gleason-Score von 8-10 im Vergleich zu denen mit einem Gleason-Score von 3-6.

Tab. 13: Competing Risk Regression (Krankheitsspezifisches Überleben) – Gesamte Kohorte Regensburg

	Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4
	HR (95% KI)	HR (95% KI)	HR (95% KI)	HR (95% KI)
Therapie				
RP	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
RT	2,5 (1,4-4,4)	2,0 (1,1-3,8)	2,2 (1,1-4,2)	1,9 (0,8-4,8)
RT+HT	4,1 (2,4-7,0)	3,2 (1,8-5,9)	2,8 (1,5-5,1)	2,6 (1,1-6,1)
RP+RT	5,1 (2,7-9,4)	5,0 (2,7-9,3)	3,6 (1,9-6,9)	3,0 (1,4-6,4)
Alter (kontinuierlich)		1,03 (1,00-1,05)	1,02 (1,00-1,05)	1,02 (1,00-1,05)
Risikoprofil				
niedrig			Referenz	
intermediär			1,1(0,7-1,8)	
hoch			2,3 (1,4-3,6)	
PSA (kontinuierlich)				1,0 (1,0-1,0)
T-Stadium				
T1				Referenz
T2				1,3 (0,9-1,8)
T3				2,2 (1,4-3,5)
T4				5,5 (1,7-17,7)
TX				2,9 (0,8-10,4)
Gleason				
3-6				Referenz
7				1,1 (0,5-2,7)
8-10				2,5 (1,0-6,3)
NA				1,3 (0,5-3,1)

4.5.2 Subgruppenanalyse

4.5.2.1 Niedriges Risikoprofil

In der Subgruppe der Fälle mit niedrigem Risikoprofil zeigte sich nach Adjustierung für das Alter ein Hazard-Ratio von 1,1 (95% KI 0,2-5,8) für die Radiotherapie gegenüber der RPVE. RT+HT-Fälle hatten im Vergleich zur RPVE ein 1,6-fach (95% KI 0,3-8,5) erhöhtes Risiko an den Folgen ihres Prostatakarzinoms zu versterben. Für RP+RT-Fälle betrug das Hazard Ratio 3,7 (95% KI 0,4-37,2). Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr betrug das Risiko zu versterben das 1,05-fache (95% KI 1,03-1,08). Keines der Ergebnisse erreichte das Signifikanzniveau von 0,05 (Tab.14).

Tab. 14: Competing Risk Regression (Krankheitsspezifisches Überleben) in Subgruppe mit niedrigem Risikoprofil

	HR (95%-KI)	p-Wert
Therapie		
RP	Referenz	Referenz
RT	1,1 (0,2-5,8)	0,93
RT+HT	1,6 (0,3-8,5)	0,56
RP+RT	3,7 (0,4-37,2)	0,27
Alter (kontinuierlich)	1,05 (1,03-1,08)	0,11

4.5.2.2 Intermediäres Risikoprofil

In der Subgruppe der Fälle mit intermediärem Risikoprofil (Tab.15) zeigte sich nach Adjustierung für das Alter für die RT-Fälle gegenüber den RP-Fällen ein Hazard Ratio von 4,8 (95% KI 1,9-12,4). Bei RT+HT-Fällen lag das Risiko, an den Folgen des Prostatakarzinoms zu versterben bei 4,5 (95% KI 1,8-11,1) im Vergleich zur RPVE. Für RP+RT-Fälle betrug das Hazard Ratio 4,0 (95% KI 1,2-12,6). Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr betrug das Risiko zu versterben das 1,05-fache (95% KI 1,03-1,08). Die Ergebnisse der Therapievergleiche erreichten das Signifikanzniveau von 0,05, während der Effekt des Alters auf das krankheitsspezifische Überleben nicht signifikant war.

Tab. 15: Competing Risk Regression (Krankheitsspezifisches Überleben) in Subgruppe mit intermediärem Risikoprofil

	HR (95% KI)	p-Wert
Therapie		
RP	Referenz	Referenz
RT	4,8 (1,9-12,4)	0,0012
RT+HT	4,5 (1,8-11,4)	0,0017
RP+RT	4,0 (1,2-12,6)	0,02
Alter (kontinuierlich)	1,05 (1,03-1,08)	0,88

4.5.2.3 Hohes Risikoprofil

In der Subgruppe der Fälle mit hohem Risikoprofil (Tab.16) zeigte sich nach Adjustierung für das Alter für die Radiotherapie gegenüber der RPVE ein Hazard Ratio von 1,0 (95% KI 0,3-3,0). RT+HT-Fälle hatten im Vergleich zur Radikalen Prostatovesikulektomie ein 1,8-fach (95% KI 0,8-4,3) erhöhtes Risiko an den Folgen ihres Prostatakarzinoms zu versterben. Für die RP+RT-Fälle betrug das Hazard Ratio 2,5 (95% KI 1,0-5,8). Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr betrug das Risiko zu versterben das 1,02-fache (0,98-1,06). Die Ergebnisse erreichten abgesehen von den Hazard-Ratios der RP+RT-Fälle nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Tab. 16: Competing Risk Regression (Krankheitsspezifisches Überleben) in Subgruppe mit hohem Risikoprofil

	HR (95%-KI)	p-Wert
Therapie		
RP	Referenz	Referenz
RT	1,0 (0,3-3,0)	0,94
RT+HT	1,8 (0,8-4,3)	0,19
RP+RT	2,5 (1,0-5,8)	0,04
Alter (kontinuierlich)	1,02 (0,98-1,06)	0,30

5 Diskussion

5.1 Kohortenzusammensetzung im Vergleich

5.1.1 Risikoklassifikation und Tumorstadium

In unserer Kohorte wiesen 19,8% der Patienten ein Prostatakarzinom der niedrigen Risikoklassifikation auf, wohingegen bei 49,2% ein intermediäres Risiko und bei 30,8% ein hohes Risiko vorlag. Die Verteilung der Patienten der Kohorten aus Halle und Regensburg auf die Risikogruppen ähnelte sich, wobei in der halleischen Kohorte etwas weniger Patienten mit niedrigem Risiko (17,0% gegenüber 20,6%) und etwas mehr Patienten (34,2% gegenüber 30,0%) mit hohem Risiko vorhanden waren.

Unter den zertifizierten Krebszentren in Deutschland betrug im Jahr 2019 der Anteil lokal begrenzter Prostatakarzinome mit niedrigem Risikoprofil 16,5%, mit intermediärem Risikoprofil 39,0% und mit hohem Risikoprofil 27,9% sowie der Anteil lokal fortgeschrittener Karzinome (T3/T4) 5,2%. Daneben entfielen in der Summe 11,3% auf metastasierte oder nicht zuzuordnende Fälle (Deutsche Krebsgesellschaft e.V 2021). Dies entspricht in etwa der Verteilung in unserem Kollektiv, wenn man berücksichtigt, dass wir die metastasierten Fälle vor der Analyse ausschlossen.

Aus Daten der schwedischen Kohorte von van Hemelrijck et al. (2016) konnten folgende Verteilung der Risikogruppen festgestellt werden: 29,1% hatten ein niedriges Risiko, 27,4% ein intermediäres (T1-2, Gleason 7 und/oder PSA 10 bis <20 ng/ml) und 23,4% ein hohes Risiko (T3, Gleason 8-10, PSA 20 bis <50 ng/ml). Zusätzlich lagen bei 6,6% regionale Metastasen (T4 und/oder N1 und/oder PSA 50 bis <100 ng/ml) und bei 10,8% entfernte Metastasen vor (M1 und/oder PSA > 100 ng/ml). Es zeigt sich, dass im Vergleich zu unserer Kohorte, in der schwedischen Kohorte mehr Patienten ein niedriges Risiko (29,1% vs. 19,8%) und weniger Patienten ein intermediäres Risiko (27,4% vs. 49,2%) aufwiesen. Ursache für diesen Unterschied ist wohl die abweichende Definition der Risikogruppen. So zählten bei uns alle T2-Tumoren zur intermediären Risikogruppe, wobei in der schwedischen Kohorte T2-Tumoren mit PSA-Werten unter 10 ng/ml und Gleason-Summenwerten zwischen 2 und 6 noch der niedrigen Risikogruppe zugeordnet wurden. Lässt man die Gruppe mit entfernt metastasiertem Karzinom (10,8%) außen vor, die wir in unserer Kohorte gar nicht mit in die Auswertung mit einbezogen und zählt die als „regional metastasiert“ klassifizierten Patienten (6,6%) zur hohen Risikogruppe (23,4%) hinzu, so entspricht der Anteil in etwa dem unserer Kohorte (6,6%+23,4% vs. 30,8%).

Daten des amerikanischen SEER-Registers aus den Jahren 2009 bis 2015 offenbaren einen Anteil von 77% der Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium T1 bis T2 („Localized“), 13% im Stadium T3-T4 („Regional“) (Howlader N 2019). In unserer Kohorte wiesen 1691 von 1913 Patienten (88,3%) das Tumorstadium T1 bis T2 auf und 196 (10,2%) das Tumorstadium T3-T4, allerdings wurden die metastasierten Fälle vorher ausgeschlossen, welche im SEER-Register rund 6% ausmachten. Vor diesem Hintergrund ist der Anteil von 88,3% am Tumorstadium T1 bis T2 in unserer Kohorte als ähnlich hoch im Vergleich zum SEER-Register anzusehen.

5.1.2 Therapie

Auffällig war, dass ein Großteil (157 von 197) der Sonstigen Therapien auf Fälle des Krebsregisters Halle entfallen, während in den Daten aus Regensburg nur 40 dieser Fälle existieren. Lässt man die Sonstigen außer Acht, so ergibt sich in der halleschen Kohorte eine Verteilung der Therapiegruppen von 32,8% RP, 11,8% RT, 40,3% RT+HT und 15,1% RP+RT, was der Gesamtverteilung um einiges näherkommt. Die Kohorte des Krebsregisters Regensburg entsprach, bezogen auf die Therapieverteilung, in etwa dem der gesamten Kohorte, was mit Blick auf das Verhältnis der Regensburger Kohorte zur Gesamtkohorte (1518 von 1913 Patienten) nicht weiter verwunderlich ist.

Im gesamtnationalen Vergleich zeigt sich ein deutlicher Unterschied der Therapieverteilung. Der Anteil der operierten Patienten mit einem Karzinom der niedrigen Risikogruppe (nach 2014 EAU Guidelines) betrug zwischen 2004 und 2011 in Deutschland 66,2% (Hager et al. 2015), während er in unserer Kohorte bei 19,5% (niedriges Risiko) lag. Angemerkt werden muss hier, dass nach den EAU Guidelines T2-Tumoren zur niedrigen Risikogruppe zählen, wohingegen wir in unserer Analyse das Stadium T2 als intermediäre Risikogruppe klassifizierten. Dort lag der Anteil der operierten Patienten bei 39,0%. Damit wird der Unterschied im Vergleich zu den Werten von Hager et al. zwar kleiner, der Anteil der Operationen bleibt aber eindeutig unterrepräsentiert. Dagegen betrug der Anteil der Strahlentherapie nach Hager et al. (2016) 11,8%, während er in unserer Kohorte unter den Patienten mit niedrigem Risiko bei 69,9% (RT und RT+HT) und unter denen mit intermediärem Risiko bei 45,3% (RT und RT+HT) lag. Beide Werte liegen deutlich über denen von Hager et al., was auf eine klar überrepräsentierte Gruppe der Radiotherapie schließen lässt. Sowohl Operation als auch Radiotherapie wurden nach Hager et al. (2016) in 5,8% der Fälle durchgeführt. In unserer Kohorte war dies in 3,2% bei niedrigem, -bzw. 6,6% bei intermediärem Risiko der Fall.

Selbst in den USA, wo die Strahlentherapie eine zahlenmäßig größere Rolle bei der Therapie von Prostatakarzinomen mit niedrigem Risikoprofil spielt, sind die Anteile nicht so hoch, wie in unserer

Kohorte. In den USA wurden zwischen 2004 und 2011 im Durchschnitt bei 36,1% eine RP durchgeführt und 38,4% der Patienten erhielten eine Radiotherapie (Hager et al. 2015).

Als Ursache dieser ungleichen Verteilung der Therapien im Vergleich zu der Gesamtheit der deutschen Krebsregister ist eine unterschiedliche Meldepraxis bei den verschiedenen Behandlern im Einzugsgebiet der beiden Krebsregister Halle und Regensburg zu vermuten. So ist anzunehmen, dass Leistungserbringer der chirurgischen Behandlung mittels Operation ihre Fälle systematisch seltener an das zuständige Krebsregister melden, als behandelnde Ärzte der strahlentherapeutischen Einrichtungen. Als Ergebnis ist ein, nicht unerheblicher, Selektions-Bias anzunehmen. Demnach würde sich unsere Untersuchungspopulation, die den gemeldeten Fällen entspricht, von der Gesamtpopulation der Patienten, die an einem lokalen Prostatakarzinom leiden, unterscheiden und wäre nicht repräsentativ.

5.1.3 Alter

In einer registerbasierten Auswertung von insgesamt 214.741 Patienten aus deutschen Krebsregistern betrug das mediane Alter 67 Jahre (Winter et al. 2017). Ein Vergleich mit dem amerikanischen SEER-Register zeigt, dass das mediane Erkrankungsalter in der weißen US-amerikanischen Bevölkerung zwischen 2014 und 2018 ebenfalls bei 67 Jahren lag (Howlader et al. 2021). Das mit 69,1 Jahren etwas höhere Alter unserer Kohorte im Vergleich zu den Studien von Winter und Howlader lässt sich am Ehesten auf den überproportional großen Anteil von Radiotherapie-Fällen in unserem Kollektiv zurückführen. Diese sind in unserem Kollektiv im Mittel 71,5 Jahre alt und heben somit das Durchschnittsalter an. In einer registerbasierten, schwedischen Kohorte mit insgesamt 106.922 Patienten betrug das Durchschnittsalter 69,8 Jahre (SA 8,9) und kommt dem unserer Kohorte damit sehr nahe (van Hemelrijck et al. 2016).

Laut der Veröffentlichung der ZKR/GEKID zum Krebsgeschehen in Deutschland aus dem Jahr 2019 lag das mediane Erkrankungsalter von Patienten mit einem Prostatakarzinom in den Jahren 2015 und 2016 bei 72 Jahren und damit leicht über dem unserer Kohorte (Robert-Koch-Institut 2019b). Die Abweichung von unserer Kohorte könnte damit zusammenhängen, dass bei der Berechnung durch das RKI die Fälle ausgeschlossen wurden, bei denen das Diagnosedatum nach dem Todesdatum liegt. Dies kann auftreten, wenn post mortem eine Obduktion zur Todesursachenfindung durchgeführt wird und erst mit dieser Untersuchung das Prostatakarzinom diagnostiziert wird. Ein weiterer Erklärungsansatz könnte eine vermehrte Verwendung von Screeninguntersuchungen mittels u.a. des PSA-Wertes in unserer Kohorte im Vergleich zur gesamtdeutschen Kohorte sein. Hierdurch könnte es zu einem früheren Diagnosezeitpunkt kommen. Wahrscheinlicher ist allerdings wohl, dass im Sinne

eines Selektions-Bias unvollständige Meldungen an klinische Krebsregister bzw. unvollständige Diagnostik mit steigendem Alter häufiger werden und dadurch unsere Kohorte ein etwas niedrigeres Alter als die auf den epidemiologischen Krebsregistern basierenden Daten aufweisen.

5.2 Gesamtüberleben im Vergleich

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2016 89% und die relative 10-Jahres-Überlebensrate 88% (Robert-Koch-Institut 2019b). Während die 5-JÜR unserer Kohorte mit 89,3% diesen Ergebnissen entspricht, ist der deutliche Unterschied im Hinblick auf eine 10-JÜR von 69,6% in unserem Kollektiv mit der dortigen Überrepräsentation von RT-Fällen zu begründen. Die Radiotherapie wird systematisch häufiger bei Patienten angewendet, die mehr Komorbiditäten und damit eine kürzere Lebenserwartung haben (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Dies ist in der Konsequenz als Selektions-Bias zu werten.

In einer registerbasierten Analyse an 214.741 Patienten aus 12 deutschen Krebsregistern betrug die altersadjustierte relative 5-Jahrs-Gesamtüberlebensrate 93,3%(KI) und die 10-JÜR 90,7% (Winter et al. 2017). Dort betrug das mediane Alter 67 Jahre und damit rund 2 Jahre weniger als in unserem Kollektiv, was die höheren Überlebensraten erklären kann.

In einer retrospektiven Analyse eines Institutsregisters mit 1200 eingeschlossenen Patienten wurde das Überleben nach Therapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom untersucht (Merino et al. 2013). Die Gesamtüberlebensrate bei RP-Fällen lag nach 5 Jahren mit 96,2% nur minimal über den 95,9% der RP-Fälle unseres Kollektivs. Bei den RT-Fällen betrug die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 88,4% und war damit etwas niedriger als die 90,6% aus unserer Kohorte, bei insgesamt vergleichbarer Datenstruktur.

Anhand einer 67.087 Patienten umfassenden Kohorte aus dem amerikanischen SEER-Register wurde das Überleben nach Therapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom analysiert (Sun et al. 2014). Die kumulative 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren bei den RP-Fällen 79,9% gegenüber 87,6% aus unserem Kollektiv. Die 10-Jahres-Überlebensrate der RT-Fälle war mit 62,8% ebenfalls niedriger als die 69,2% aus unserer Kohorte. Unabhängig vom Tumorstadium waren die dortigen 10-JÜR für die Behandlung per Operation signifikant besser als bei Radiotherapie.

In einem systematischen Review wurden 19 registerbasierte Beobachtungsstudien mit Beobachtungszeiträumen zwischen 1989 und 2010 und insgesamt 228.444 eingeschlossenen Fällen im Hinblick auf das Gesamt und Krankheitsspezifische Überleben der Therapieformen RT, RP und AS

bzw. WW beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (T1-T3) untersucht (Serrell et al. 2018). Die 10-Jahres-Mortalitätsrate betrug in der Gruppe der Radiotherapie 12,5% bis 37% (entspricht 10-JÜR von 63-87,5%) für Patienten mit niedrig- bis intermediärem Risiko und 20% bis 40% (entspricht 10-JÜR von 60-80%) für Patienten der hohen Risikogruppe. Die 10-JÜR von 69,2% für die RT-Fälle unserer Kohorte liegt somit eher am unteren Ende der von Serrel et al. angegebenen Intervallbereiche. Wir schlossen Fälle mit Tumorstadium T4 in unsere Auswertung mit ein, was die im Vergleich eher niedrige 10-JÜR erklären könnte. Bei Patienten, die eine RP erhielten, lag die 10-Jahres-Mortalitätsrate bei 13-20% (entspricht 10-JÜR von 80-87%) für Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko und bei 20% bis 25% (entspricht 10-JÜR von 75-80%) bei hohem Risiko. Für die RP-Fälle liegt die 10-JÜR unseres Kollektivs mit 87,6% am oberen Ende der angegebenen Intervalle.

Mit Daten des schwedischen Krebsregisters aus den Jahren 1997 bis 2002 (van Hemelrijck et al. 2016) wurden Analysen hinsichtlich des Überlebens nach Therapie durchgeführt. Die kumulative 10-Jahres-Mortalitätsrate betrug bei der RPVE 11,3 (95% KI 10,0-12,9) und bei der Radiotherapie 18,3 (95% KI 15,7-21,3) (Stattin et al. 2010). Beide Werte zeigen ein besseres Überleben als in unserer Kohorte, wobei die 10-JMR bei den RPVE-Fällen von 12,4 nur leicht und die der RT-Fälle mit 30,8 deutlicher darüber liegt. Anzumerken bleibt in diesem Zusammenhang, dass es sich bei Stattin et al. um Untersuchungen an Fällen unter 71 Jahren, einem Tumorstadium T1 bis T2, einem PSA-Wert von unter 20 ng/ml und einem Gleason-Score von unter 7 handelte, was einen deutlichen Unterschied in der den Ergebnissen zugrunde liegenden Datenstruktur darstellt.

Im ProtecT-Trial konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Therapien festgestellt werden. Es verstarben nach 10 Jahren Follow-Up in der Gruppe der Operierten 55 von 553 Patienten (10,1 KI: 7,8-13,2 Todesfälle pro 1000 Personenjahre). In der Gruppe der Strahlentherapie verstarben 55 von 545 Personen, was einer Sterberate von 10,3 (7,9 - 13,4) pro 1000 Personenjahre entspricht (Hamdy et al. 2016).

Für die Gruppe der Operation liegt in unserer Kohorte die Sterberate von 11,8 pro 100 Personenjahre im Follow-Up somit recht nah an den Ergebnissen von Wallis et al. (2016). Für die Gruppe der Radiotherapie liegt die Sterberate allerdings bei 32,1 und bei zusätzlicher Hormontherapie sogar bei 45,7. Bei diesem Wert ist das Vorhandensein eines Selektions-Bias naheliegend. Demnach werden Patienten mit gutem Gesundheitszustand eher durch eine Operation behandelt. Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten als nicht operabel eingeschätzt werden, erhalten in der Regel eine Strahlentherapie. Der Anteil der Patienten, die eine antihormonelle Therapie erhalten, nimmt mit steigender Risikogruppe zu, was ebenfalls ein Faktor für die höhere Sterberate sein dürfte.

Nach multivariater Adjustierung in der Cox-Regressionsanalyse betrug in dieser Arbeit das Hazard-Ratio 1,9 (95% KI 1,3-2,8) für die RT-Fälle gegenüber den RP-Fällen. Bei den RT+HT-Fällen stieg das Hazard Ratio auf das 2,2-fache (95% KI 1,6-3,1) an.

Nach Berücksichtigung möglicher Confounder verblieb kein signifikanter Unterschied mehr im Risiko zu Versterben zwischen der niedrigen und intermediären Risikogruppe (HR 1,1 95% KI 0,8-1,4), wohingegen das Risiko bei hohem Risiko wieder anstieg (HR 1,6 95% KI 1,2-2,1) und das Signifikanzniveau erreichte. Hintergrund des fehlenden Unterschieds zwischen der niedrigen und intermediären Risikogruppe könnte sein, dass aufgrund teilweise fehlender detaillierter T-Kategorie Subklassen (T2a/b/c) alle T2-Stadien der intermediären Gruppe zugeordnet wurden. Nimmt man nun ein tatsächliches Überwiegen der T2a-Klasse an, so ist dadurch eine Verzerrung zu erklären.

Gleichzeitig zeigte sich im Systematischen Review von Wallis et al. (2016) ebenfalls ein nahezu identisches Risiko bei niedrigem (aHR 1.47, 95% KI 1,2-1,8 p = 0.0004) und intermediärem Risiko (aHR 1,5 95% KI 1,2-1,8), allerdings stammen diese Werte aus der Subgruppe der RT-Fälle. Auf der anderen Seite zeigte Abdem-Rahman et al. (2019) signifikante Unterschiede im Risiko zu versterben zwischen niedrigem und intermediärem Risiko (a HR 1,3 95% KI 1,0-1,6 p 0,042) bzw. hohe Risiko (aHR 1,6 95% KI 1,2-2,0) p 0,001) auf.

In der Subgruppe mit niedrigem Risiko war das Risiko zu versterben um das 2,2-fache (95% KI 0,8-5,9) erhöht. In der Gruppe mit intermediärem und hohem Risiko sank das Risiko auf das 1,9-fache (95% KI 1,2-3,1) respektive 1,8-fache (95% KI 0,8-1,4). Allerdings blieben nur die Ergebnisse der Patienten mit intermediärem Risiko innerhalb des Signifikanzniveaus. Zurückzuführen könnte dies u.a. auf die geringeren Fallzahlen bei Patienten mit niedrigem (379 Fälle) und hohem Risiko (591 Fälle) im Vergleich zu den Patienten mit intermediärem Risiko (943 Fälle). Auch in den Risikosubgruppen war für die zusätzlich mit Hormontherapie behandelten Fälle das Risiko zu versterben stets größer als bei alleiniger Radiotherapie. Patienten, die eine Hormontherapie erhalten, sind in unserer Kohorte im Median rund ein Jahr älter. Es ist anzunehmen, dass bei diesen Patienten auch mehr Komorbiditäten vorliegen, für die wir aber nicht adjustieren können, da uns diese Informationen fehlen.

Die Ergebnisse bezüglich des Therapievergleichs stimmen mit denen von Wallis et al. (2016) überein. Fälle, die mittels Radiotherapie behandelt wurden, hatten nach multivariater Adjustierung für mögliche Confounder ein höheres Risiko zu versterben als RP-Fällen (aHR 1,63, 95% KI 1.54-1.73). Bei Patienten der niedrigen Risikogruppe betrug das Hazard-Ratio 1,47 (95% KI 1,19-1,83), beim Vergleich von Radiotherapie mit der Radikalen Prostatovesikulektomie. Bei intermediärem Risiko (HR 1,50, 95% KI 1,24-,82) und hohem Risiko (HR 1,88, 95% KI 1,64-2,16) stieg das Risiko zu versterben weiter an. Ein Faktor für das in unserer Analyse höhere Sterberisiko im Vergleich zu Wallis et al. könnte die fehlende Adjustierung für den allgemeinen gesundheitlichen Zustand sein. In unseren

Daten waren keine Informationen über den Gesundheitszustand im Sinne eines Karnofsky-Index, eines Charleston Comorbidity Index oder Angaben über Komorbiditäten vorhanden.

In einem Systematischen Review von Beobachtungsstudien zeigte sich ebenfalls eine Assoziation der Radiotherapie mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit (Serrell et al. 2018). Dabei betrug die adjustierten Hazard Ratios zwischen 1,32 und 2,61 (95% KI 1,18-3,15) für die Radiotherapie gegenüber der RPVE. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei eingeschlossenen Studien, die ein propensity score matching vornahmen. Die Ergebnisse bestanden unabhängig davon, welche Registerdaten verwendet wurden, aus welchen Staaten die Daten ursprünglich stammten, wie lange das Follow-Up war und in welcher Risikogruppe die Patienten waren.

Eine weitere Beobachtungsstudie untersuchte an 3953 Patienten aus dem PLCO-Trial das Gesamtüberleben beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Nach multivariater Regressionsanalyse für mögliche Confounder, in diesem Fall auch vorhandene Komorbiditäten, wurde auch hier für die Gruppe der Operation eine Assoziation mit höherem Gesamtüberleben deutlich. So betrug nach multivariater Adjustierung, in diesem Fall auch vorhandener Komorbiditäten, das Risiko zu versterben in der Gruppe der Radiotherapie das 1,8-fache (95% KI 1,5-2,3) im Vergleich zur Gruppe der Operation (Abdel-Rahman 2019b). Daten von Sun et al. (2014) zeigten nach multivariater Regressionsanalyse ebenfalls ein höheres Risiko zu versterben (aHR 1,5 95% KI 1,3-1,8) für die Gruppe der Strahlentherapie gegenüber der Gruppe der Operierten. Mit Daten der PCOS-Studie (Hoffman et al. 2013) ergab sich nach einer propensity score Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein ähnliches Bild (aHR 1,538 95% KI 1,333-1,785).

5.3 Krankheitsspezifisches Überleben im Vergleich

Mit einer kumulativen 10-JMR von 3,7% für RP-Fälle liegen die Ergebnisse aus unserer Kohorte in der Größenordnung einer registerbasierten retrospektiven Beobachtungsstudie von Sun et al. aus dem amerikanischen SEER-Register. Dort betrug kumulative krankheitsspezifische 10-JMR bei den operierten Fällen 1,6% (Stadium T1c 1,1%; T2a/b 1,8%; T2c 2,1%). Dagegen ist für die RT-Fälle unserer Kohorte mit 10,8% (95% KI 7,6-15,2) eine deutlich höhere 10-JMR zu verzeichnen als bei Sun et al. mit 3,8% (T1c 3,5%; T2ab 3,6%; T2c 5,8%) (Sun et al. 2014). Hier muss relativierend wieder auf die dortigen Einschlusskriterien mit einem Tumorstadium T1-2 hingewiesen werden.

Auch in der registerbasierten Beobachtungsstudie von Stattin et al. war das krankheitsspezifische Überleben mit einer 10-Jahres-Mortalitätsrate von 2,4% (95% KI 1,8-3,3) bei den RP-Fällen und 3,3% (95% KI 2,5-5,7) für die RT-Fälle besser als in unserer Kohorte. In der Subgruppenanalyse waren die

Werte bei niedrigem Risikoprofil niedriger (RP 0,4% 95% KI 0,13-0,79 vs. RT 1,8% 95% KI 0,65-4,0) und bei intermediärem Risikoprofil höher (RP 3,4% 95% KI 2,5-4,7 vs. RT 3,8% 95% KI 2,6-5,4) als in der Gesamtkohorte (Stattin et al. 2010).

In einem Systematischen Review betrug unter Fällen mit niedrigem und intermediärem Risiko die 10-Jahre-Mortalitätsrate für RT-Fälle 6 bis 30%. Bei hoher Risikoklassifikation betrug die 10-JMR 9 bis 84%. Bei der Radikalen Prostatovesikulektomie betrug die 10-Jahres-Mortalitätsrate dagegen 1 bis 5% für niedrig- und intermediär risikoklassifizierte Fälle und 7 bis 84% für Fälle mit hoher Risikoklassifikation (Serrell et al. 2018).

Im prospektiven, randomisierten ProtecT-Trial wurden die Radikale Prostatovesikulektomie, die Radiotherapie und die Active-Surveillance als Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms bei 1643 Patienten miteinander verglichen. Sowohl in der Gruppe der Operation, als auch in der Gruppe der Radiotherapie war nach 5 Jahren kein tumorbedingter Sterbefall aufgetreten, was zu einer krankheitsspezifischen 5-Jahres-Überlebensrate von jeweils 100% führte. Nach 10 Jahren Follow-Up verstarben 5 operierte Patienten und 4 Patienten aus der Gruppe der Radiotherapie. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug bei den Operierten 99,0% (95% KI 97,2-99,6) und in der Gruppe der Strahlentherapie 99,6% (95% I 98,4-99,9). Das Hazard-Ratio betrug demnach für die Radiotherapie 0,80 (95% KI 0,22-2,99) gegenüber den RP-Fällen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant ($p=0,48$), was auf die geringen absoluten Sterbefälle zurückzuführen ist (Hamdy et al. 2016). Bei diesen nahezu gleichen krankheitsspezifischen Mortalitätsraten kommt der Betrachtung der ebenfalls untersuchten Nebenwirkungen und funktionellen Outcomes der Therapien eine entscheidende Bedeutung zu. So hatte die RPVE nach 6 Monaten den schlechtesten Einfluss auf die Urinkontinenz und die sexuelle Funktion, insb. die Erektionsfähigkeit. Trotz eines leichten Rückgangs mit fortschreitendem Follow-Up blieb der negative Einfluss auf die genannten Funktionen und die damit verbundene Lebensqualität am Größten. Die EBRT hatte im Vergleich dazu nach 6 Monaten einen etwas weniger negativen Einfluss auf die sexuelle Funktion, aber einen negativeren Einfluss auf die Darmfunktion, die dysurischen Beschwerden und die Nykturie. Diese negativen Wirkungen ließen, mit Ausnahme der blutigen Stühle, im Laufe des Follow-Up konstant nach. Obgleich Unterschiede im funktionellen Outcome bestanden, wurden diese bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt nicht beobachtet (Donovan et al. 2016).

In der Competing-Risk-Regressionsanalyse betrug das Hazard Ratio in dieser Arbeit nach Adjustierung für Alter und Risikogruppe 2,2 (95% KI 1,1-4,2) und nach Adjustierung für Alter, PSA-Wert, Gleason-Score und Tumorstadium 1,9 (95% KI 0,8-4,8) für die Gruppe der Radiotherapie im Vergleich zu den operierten Patienten. In den Subgruppen mit niedrigem (1,1 95% KI 0,2-5,8) und hohem (1,0 95% KI 0,3-3,0) Risiko konnte kein Überlebensvorteil mehr beobachtet werden, allerdings waren die

Ergebnisse nicht signifikant und wiesen ein weites Konfidenzintervall auf. Lediglich in der Gruppe mit intermediärem Risiko konnten signifikante Ergebnisse erzielt werden, dort war das Risiko zu versterben für die Gruppe der Radiotherapie im Vergleich zu den operierten Patienten mit 4,8 (1,9-12,4) allerdings deutlich höher.

Der Vergleich mit dem systematischen Review von Wallis et al. offenbart, dass auch dort Radiotherapie-Fälle ein höheres Risiko zu versterben hatten als RP-Fälle (aHR 2,08, KI 1,76–2,47). Bei dieser Berechnung umfasste die Kohorte bei 15 eingeschlossenen Studien insgesamt 118.830 Patienten. Bezogen auf das krankheitsspezifische Überleben zeigten sich nach Adjustierung für mögliche Confounder, dass bei Fällen mit niedrigem Risiko ein Hazard Ratio von 1,70 (95% KI 1.36-2,13) vorlag, wenn RT-Fälle mit RP-Fällen verglichen wurde. Bei Fällen der mittleren Risikogruppe stieg das Hazard-Ratio auf 1,80 (95% KI 1,45-2,25) und bei hohem Risiko auf 1,83 (95% HR 1,51-2,22) an (Wallis et al. 2016). Diese Subgruppenergebnisse lassen vermuten, dass die Risikogruppe selbst von Confounding betroffen ist.

In einem systematischen Review von Serrel et al. konnte ebenfalls ein Überlebensvorteil für die Operation beobachtet werden. Demnach betrug das Risiko zu versterben für die Radiotherapie das 1,57 bis 2,0-fache (95% KI 1,19-4,41) gegenüber der Radikalen Prostatovesikulektomie. Serrel et al. erhielten ähnliche Ergebnisse bei Betrachtung der Studien, die ein propensity score matching verwendeten. Die Ergebnisse waren unabhängig vom Registerdatensatz, dem Herkunftsland der Daten, der Länge des Follow-Up und der Risikogruppe der Patienten (Serrell et al. 2018).

In einer registerbasierten Beobachtungsstudie wurde das Überleben nach Aktiver-Überwachung und primär kurativer Therapie durch Radiotherapie oder RPVE untersucht. Das Risiko zu versterben lag nach multivariater Adjustierung für Alter, Risikogruppe, Charlson Comorbidity Index und sozioökonomischen Status für die Radiotherapie beim 1,39-fachen (95% KI 0,90-2,13) im Vergleich zu den operierten Fällen (Stattin et al. 2010) .

In einer retrospektiven Untersuchung zum Überleben beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit Daten des SEER-Registers konnte eine Assoziation der RPVE mit besserem Überleben im Vergleich mit Radiotherapie und Active-Surveillance gezeigt werden. So betrug das Hazard-Ratio nach multivariater Regressionsanalyse für operierten Patienten gegenüber den Active-Surveillance-Fällen 0,6 (95% KI 0,4-0,8) und für die Radiotherapie 1,5 (95% KI 1,1-2,1) gegenüber den Active-Surveillance-Fälle (Abdel-Rahman 2019a).

Auch in einer weiteren retrospektiven Beobachtungsstudie mit Fällen der PLCO-Screeningstudie konnte eine Assoziation der Radikalen Prostatovesikulektomie mit einem längeren krankheitsspezifischen Überleben gezeigt werden. So betrug nach multivariater Adjustierung für

Alter und Risikoklassifikation das Hazard Ratio für die Gruppe der Radiotherapie gegenüber den operierten Patienten 2,06 (95% KI 1,217-3,497) (Abdel-Rahman 2019b).

Eine Studie untersuchte anhand von 41.503 Patienten aus dem schwedischen Krebsregister, die zwischen 1998 und 2012 diagnostiziert wurden, das krankheitsspezifische Überleben im Therapievergleich. In der Subgruppe der Fälle mit niedrigem und intermediärem Risikoprofil war nach multivariater Adjustierung das Risiko zu versterben bei der Strahlentherapie 1,35-fach (95% KI 1,13-1,6) erhöht im Vergleich zur Operation. Nach einer Perdiolenanalyse betrug das Hazard-Ratio 1,24 (95% KI 0,97-1,58). Unter Fällen mit hohem Risiko betrug das Hazard Ratio nach multivariater Adjustierung für mögliche Confounder 1,14 (95% KI 0,96-1,36) für die Radiotherapie im Vergleich zur Operation. Nach Durchführung einer Perdiolenanalyse verblieb kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (HR 1,03 KI 0,81-1,31) (Robinson et al. 2018). Mit steigender Risikogruppe konnte somit ein sinkender Überlebensvorteil bei den operierten Patienten beobachtet werden, obgleich Wallis et al. (2016) in seinem Systematic Review zu entgegengesetzten Ergebnissen kam. Die Autoren führen dies auf umfangreiche Informationen zu validierten Therapiemodalitäten wie z.B. der Bestrahlungsdosis, der Schwere der Krankheit und mehr bekannten Confoundern zurück. Zudem verweisen sie auf eine höhere Datenqualität, wonach Informationen zur Anzahl positiver Stanzbiopsien und daraus folgend einem 5-stufigen Grading nach Gleason verfügbar waren.

Vergleicht man die Datenstruktur aus dem schwedischen Register mit der prospektiven ProtecT-Studie, so fallen diesbezüglich Unterschiede auf, die zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben könnten. So wiesen in der ProtecT-Studie 76% das Stadium T1c auf (Wallis et al. 2018) wohingegen in der schwedischen Registerkohorte der Anteil von T1c-Stadien unter den mit RPVE behandelten Patienten bei 62% und bei den mit RT behandelten Patienten nur bei 40% lag. Mit steigendem Tumorstadium wurde seltener operiert (3% T3) und häufiger bestrahlt (21% T3) (Robinson et al. 2018).

In einer älteren Studie konnten nach Regressionsanalysen keine signifikanten Unterschiede im biochemischen rezidivfreien Überleben zwischen den Therapien beobachtet werden. Allein bei steigendem Gleason-Score konnte eine Assoziation mit geringerem rezidivfreien Überleben beobachtet werden (Kupelian et al. 2004). Allerdings muss angemerkt werden, dass ein biochemisches Rezidiv nicht unabhängig mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und somit kein aussagekräftiger Endpunkt ist (Kupelian et al. 2002).

5.4 Stärken und Limitationen

Eine klare Stärke dieser Arbeit ist die Verwendung von registerbasierten Daten zur Bearbeitung der Fragestellung. Registerdaten sind bevölkerungsbezogen und stellen somit potentiell eine repräsentative Kohorte von Patienten dar. Durch das Erreichen einer nahezu vollständigen Meldung durch die Behandler im Einzugsgebiet des Registers stehen gleichermaßen Patientendaten aus dem ambulanten und stationären Versorgungsbereich von unterschiedlichen Einrichtungen zur Verfügung. Damit wird einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse vorgebeugt, die entstehen würde, wenn nur einige wenige Einrichtungen an das Krebsregister melden. Ebenso werden artifizielle Effekte verhindert, die bei randomisierten Studien entstehen können. Ursachen dafür können u.a. strenge Einschlusskriterien sein, die zur Betrachtung eines selektiven Kollektivs führen.

Die Daten stellen somit die Versorgungsrealität dar, also den IST-Zustand der Versorgung onkologischer Patienten.

Schwächen dieser Arbeit liegen im z.T. ungenügenden Recording der Fälle. Aufgrund ungenauer Dokumentation des Tumorstadiums konnten wir z.B. die Risikoklassifikation nicht so differenziert abbilden, wie es ursprünglich vorgesehen war. Des Weiteren war die Dokumentation von Komorbiditäten nur sehr sporadisch und in Form von Freitext vorhanden, was keine Auswertung zuließ. Auch fehlten Informationen über den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten, üblicherweise in Form von Karnofsky-Index oder ECOG-Score. Als Folge konnten wir nicht für den Allgemeinzustand und die Komorbiditäten adjustieren, was ein verbleibendes Confounding vermuten lässt. Fehlende Angaben zu den Todesursachen in den Daten des Krebsregisters Halle führten dazu, dass wir das krankheitsspezifische Überleben nur für die Kohorte des Krebsregisters Regensburg berechnen konnten. Aufgrund fehlender Dokumentation der PSA-Werte mussten vor Beginn der Analyse rund 14.000 Patienten ausgeschlossen werden, was die Größe der Kohorte und damit die Aussagekraft der Ergebnisse maßgeblich verringerte. Fehlende Daten bei der Progression und Rezidiven verringerten die Aussagekraft der Ergebnisse und eine differenzierte Unterscheidung zwischen beiden Fällen. Häufig identische Werte bei beiden Variablen lassen zudem auf ungenügendes Recording schließen und machten eine Unterscheidung schwierig. Eine weitere Schwäche ist die nicht repräsentative Verteilung der Therapien in unserer Kohorte. Der im nationalen Vergleich deutlich niedrigere Anteil von operierten Patienten und im Gegenzug deutlich höheren Anteil von Radiotherapien in unserer Kohorte lässt ein systematisch geringeres Meldeaufkommen der chirurgischen Therapie vermuten. Als Folge sind die Ergebnisse durch ein Selektions-Bias verzerrt. Grundsätzliche Nachteile von Beobachtungsstudien, wie einem verbleibenden Confounding von nicht gemessenen Variablen, bleiben zusätzlich bestehen.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer repräsentativen Registerkohorte von Fällen mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, neben der Charakterisierung der Kohorte, insbesondere das Gesamt- und krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit von der erfolgten Primärtherapie zu analysieren. Hierzu wurden Daten aus den klinischen Krebsregistern Halle und Regensburg der Jahre 2000 bis 2015 angefordert und so aufbereitet, dass eine Auswertung möglich war. Initial bestand der Datensatz aus insgesamt rund 12.200 Patienten, von denen nach Anwendung der Einschlusskriterien wie dem Vorhandensein eines PSA-Werts und eines Gleason-Scores sowie dem Ausschluss von metastasierten Stadien 1913 Patienten verblieben. Krebsregisterdaten bieten als bevölkerungsbasierende Daten den Vorteil der Repräsentativität und bilden durch einen multizentrischen Ansatz die Versorgungsrealität ab. Mögliche Bias-Effekte, z.B. durch die Untersuchung nur einer Institution, können so minimiert werden.

Das Alter lag im Median in unserer Kohorte bei rund 70 Jahren. Dieses, im deutschlandweiten Vergleich niedrigere Alter führen wir am Ehesten auf eine unvollständige Meldung im Sinne eines Selektions-Bias zurück. Die operierten Patienten waren in etwa 65,1 Jahre alt, wohingegen die Patienten, die eine Radiotherapie erhielten, rund 72,4 Jahre alt waren. 46,4% der Patienten wiesen das Tumorstadium T1 und 41,9% das Stadium T2 auf. Auf das Stadium T3 entfielen 8,9% und auf das Stadium T4 1,3%. Diese Verteilung spiegelt im Wesentlichen die Ergebnisse anderer retrospektiven Kohortenstudien wider. In unserer Kohorte wurden 27,2% der Patienten operiert, 20,7% erhielten eine Radiotherapie, 31,6% zusätzlich zur Radio- eine antihormonelle Therapie, 10,2% wurden innerhalb eines Jahres postoperativ bestrahlt und 10,3% konnten nicht in diese Gruppen zugeordnet werden.

Die Überlebenszeitanalysen zeigten eine Assoziation von operierten Fällen mit längerem Überleben. So betrug die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate dort 95,9%, bei den bestrahlten Fällen lag diese bei 90,8%. Ähnliches spiegelte sich im krankheitsspezifischen Überleben wider, wo die operierten Fälle mit einer kumulativen 5-Jahres-Mortalitätsrate von 2,1% Vorteile gegenüber den bestrahlten Patienten mit 5,6% hatten. Bei der Subgruppenanalyse fällt auf, dass diejenigen Fälle mit niedrigem Risikoprofil eine kumulative krankheitsspezifische 5-Jahres-Mortalitätsrate von 4,2% aufweisen, während die Fälle mit intermediärem Risikoprofil bei 3,6% lagen. Unter den Hochrisikofällen lag die krankheitsspezifische kumulative 5-Jahres-Mortalitätsrate für die Radikale Prostatovesikulektomie bei 8,8% und für die Radiotherapie bei 6,4%. In der Cox-Regressionsanalyse betrug für die Radiotherapie das Risiko zu versterben nach Adjustierung für das Alter und die Risikoklassifikation

das 1,9-fache (95% KI 1,3-2,8) im Vergleich zur RPVE. Das krankheitsspezifische Sterberisiko lag für die bestrahlten Patienten beim 1,9-fachen (95% KI 0,8-4,8) gegenüber den operierten Patienten, wenn für das Alter und die Bestandteile der Risikoklassifikation adjustiert wurde. Dieser Effekt war bei der Gruppe mit niedrigem Risiko mit einem Hazard-Ratio von 1,1 (95% KI 0,2-5,8) stark abgeschwächt und in der Gruppe mit hohem Risiko mit einem Hazard-Ratio von 1,0 (95% KI 0,3-3,0) gar nicht mehr zu beobachten. Diese beiden Subgruppenergebnisse erreichten allerdings nicht das Signifikanzniveau.

Zusammenfassend lässt sich eine Assoziation von der Strahlentherapie mit einer höheren Gesamt- und krankheitsspezifischen Mortalität und damit ein Überlebensvorteil für die RPVE feststellen. Relativierend muss hinzugefügt werden, dass das mutmaßliche Confounding durch Komorbiditäten aufgrund mangelnder Datenlage in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Es bleibt abzuwarten, ob bessere Bestrahlungstechniken einen Vorteil hinsichtlich des Outcomes gegenüber bestehenden Techniken bieten. Insgesamt bieten klinische Krebsregister gute Voraussetzungen bezüglich der verfügbaren Daten, auch wenn in der Meldepraxis weiter Herausforderungen bestehen. Mit der Einrichtung von klinischen Landeskrebsregistern und der Zusammenführung der Daten am ZfKD des Robert-Koch-Instituts auf Bundesebene sind diesbezüglich weitere Fortschritte zu erwarten.

7 Literaturverzeichnis

Abdel-Rahman, Omar (2019a): Outcomes of clinically localized prostate cancer patients managed with initial monitoring approach versus upfront local treatment: a North American population-based study. In: *Clinical and Translational Oncology* 21 (12), S. 1673–1679. DOI: 10.1007/s12094-019-02098-8.

Abdel-Rahman, Omar (2019b): Outcomes of prostatectomy versus radiation therapy in the management of clinically localized prostate cancer patients within the PLCO trial. In: *Clinical Genitourinary Cancer* 17 (2), e329-e338. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.12.010.

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. DOI: 10.1097/01.ju.0000123981.03084.06.

Ahmed, Hashim U.; El-Shater Bosaily, Ahmed; Brown, Louise C.; Gabe, Rhian; Kaplan, Richard; Parmar, Mahesh K. et al. (2017): Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. In: *The Lancet* 389 (10071), S. 815–822. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.

Allignol, Arthur; Schumacher, Martin; Beyersmann, Jan (2011): Empirical transition matrix of multi-state models: The etm package. In: *Journal of Statistical Software* 38 (4). DOI: 10.18637/jss.v038.i04.

Avulova, Svetlana; Zhao, Zhiguo; Lee, Daniel; Huang, Li-Ching; Koyama, Tatsuki; Hoffman, Karen E. et al. (2018): The effect of nerve sparing status on sexual and urinary function: 3-year results from the CEASAR study. In: *The Journal of Urology* 199 (5), S. 1202–1209. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.037.

Bill-Axelson, A.; Holmberg, L.; Filen, F.; Ruutu, M.; Garmo, H.; Busch, C. et al. (2008): Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: The scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. In: *Journal of the National Cancer Institute* 100 (16), S. 1144–1154. DOI: 10.1093/jnci/djn255.

Bill-Axelson, Anna; Holmberg, Lars; Garmo, Hans; Taari, Kimmo; Busch, Christer; Nordling, Stig et al. (2018): Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer - 29-year follow-up. In: *The New England Journal of Medicine* 379 (24), S. 2319–2329. DOI: 10.1056/NEJMoa1807801.

Bill-Axelson, Anna; Holmberg, Lars; Ruutu, Mirja; Garmo, Hans; Stark, Jennifer R.; Busch, Christer et al. (2011): Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. In: *New England Journal of Medicine* 364 (18), S. 1708–1717. DOI: 10.1056/NEJMoa1011967.

Bootsma, A. M. Jikke; Laguna Pes, M. Pilar; Geerlings, Suzanne E.; Goossens, Astrid (2008): Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. In: *European Urology* 54 (6), S. 1270–1286. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.033.

Bundesanzeiger (2021): Gesetz zum Zusammenführen von Krebsregisterdaten. Online verfügbar unter https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/text.xav?SID=&tf=xaver.component.Text_0&toctf=&qmf=&hlf=xaver.component.Hitlist_0&bk=bgbl&start=%2F%2F%5B%40node_id%3D%27910800%27%5D&skin=pdf&tlevel=-2&nohist=1, zuletzt geprüft am 20.09.2021.

Bunker, Clareann H.; Patrick, Alan L.; Konety, Badrinath R.; Dhir, Rajiv; Brufsky, Adam M.; Vivas, Carlos A. et al. (2002): High prevalence of screening-detected prostate cancer among afro-caribbeans: The tobago prostate cancer survey. In: *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 11 (8), S. 726–729.

Chen, Leonard N.; Suy, Simeng; Uhm, Sunghae; Oermann, Eric K.; Ju, Andrew W.; Chen, Viola et al. (2013): Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. In: *Radiation Oncology* 8, S. 58. DOI: 10.1186/1748-717X-8-58.

Chen, Ronald C.; Basak, Ramsankar; Meyer, Anne-Marie; Kuo, Tzy-Mey; Carpenter, William R.; Agans, Robert P. et al. (2017): Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported Quality of life among men with localized prostate cancer. In: *Journal of the American Medical Association* 317 (11), S. 1141–1150. DOI: 10.1001/jama.2017.1652.

Chen, Yen-Ching; Page, John H.; Chen, Rong; Giovannucci, Edward (2008): Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. In: *The Prostate* 68 (14), S. 1582–1591. DOI: 10.1002/pros.20825.

Dennis, Leslie K.; Lynch, Charles F.; Torner, James C. (2002): Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. In: *Urology* 60 (1), S. 78–83. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01637-0.

Deutsche Krebsgesellschaft e.V (2021): Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren. Kennzahlenauswertung 2021. Hg. v. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Online verfügbar unter <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>, zuletzt geprüft am 20.09.2021.

Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt (2020): Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz: Ein wichtiger Schritt für die Versorgung. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/133829/Krebsfrueherkennungs-und-registergesetz-Ein-wichtiger-Schritt-fuer-die-Versorgung>, zuletzt aktualisiert am 04.03.2020, zuletzt geprüft am 04.03.2020.

Donovan, J. L.; Hamdy, F. C.; Lane, J. A.; Mason, M.; Metcalfe, C.; Walsh, E. et al. (2016): Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. In: *The New England Journal of Medicine* 375 (15), S. 1425–1437. DOI: 10.1056/NEJMoa1606221.

Drost, Frank-Jan H.; Osses, Daniël F.; Nieboer, Daan; Steyerberg, Ewout W.; Bangma, Chris H.; Roobol, Monique J.; Schoots, Ivo G. (2019): Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 4, CD012663. DOI: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.

Egevad, Lars; Delahunt, Brett; Srigley, John R.; Samaratunga, Hemamali (2016): International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. In: *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica* 124 (6), S. 433–435. DOI: 10.1111/apm.12533.

Epstein, Jonathan I. (2000): Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. A diagnosis that should not be made. In: *The American Journal of Surgical Pathology*.

Ferlay, J.; Steliarova-Foucher, E.; Lortet-Tieulent, J.; Rosso, S.; Coebergh, J. W. W.; Comber, H. et al. (2013): Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. In: *European Journal of Cancer* 49 (6), S. 1374–1403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.

Fine, Jason P.; Gray, Robert J. (1999): A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. In: *Journal of the American Statistical Association* 94 (446), S. 496–509. DOI: 10.1080/01621459.1999.10474144.

Gordetsky, Jennifer; Epstein, Jonathan (2016): Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. In: *Diagnostic Pathology* 11, S. 25. DOI: 10.1186/s13000-016-0478-2.

Gray, Robert J. (1988): A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. In: *The Annals of Statistics* 16 (3). DOI: 10.1214/aos/1176350951.

Grossman, David C.; Curry, Susan J.; Owens, Douglas K.; Bibbins-Domingo, Kirsten; Caughey, Aaron B.; Davidson, Karina W. et al. (2018): Screening for prostate cancer: US preventive services task force recommendation statement. In: *Journal of the American Medical Association* 319 (18), S. 1901–1913. DOI: 10.1001/jama.2018.3710.

Haas, Gabriel P.; Delongchamps, Nicolas; Brawley, Otis W.; Wang, Ching Y.; La Roza, Gustavo de (2008): The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. In: *The Canadian Journal of Urology* 15 (1), S. 3866–3871.

Hager, Benjamin; Kraywinkel, Klaus; Keck, Bastian; Katalinic, Alexander; Meyer, Martin; Zeissig, Sylke Ruth et al. (2015): Integrated prostate cancer centers might cause an overutilization of radiotherapy

for low-risk prostate cancer: A comparison of treatment trends in the United States and Germany from 2004 to 2011. In: *Radiotherapy and Oncology* 115 (1), S. 90–95. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.02.024.

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.

Hebert, James R.; Hurley, Thomas G.; Olendzki, Barbara C.; Teas, Jane; Ma, Yunsheng; Hampl, Jeffrey S. (1998): Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. In: *Journal of the National Cancer Institute* (90).

Hergan, Lori; Kashefi, Carol; Parsons, J. Kellogg (2007): Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. In: *Urology* 69 (3), S. 520–525. DOI: 10.1016/j.urology.2006.12.005.

Hoffman, Richard M.; Koyama, Tatsuki; Fan, Kang-Hsien; Albertsen, Peter C.; Barry, Michael J.; Goodman, Michael et al. (2013): Mortality after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for localized prostate cancer. In: *Journal of the National Cancer Institute* 105 (10), S. 711–718. DOI: 10.1093/jnci/djt059.

Hofman, Michael S.; Lawrentschuk, Nathan; Francis, Roslyn J.; Tang, Colin; Vela, Ian; Thomas, Paul et al. (2020): Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. In: *The Lancet* 395 (10231), S. 1208–1216. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.

Hoogendam, Arjen; Buntinx, Frank; Vet, Henrica C. W. de (1999): The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening of prostate cancer: a meta-analysis. In: *Family Practice* 16.

Howlader, N.; Noone, A. M.; Krapcho, M.; Miller, D.; Brest, A.; Yu, M. et al. (2021): SEER Cancer Statistics Review. Hg. v. National Cancer Institute. Online verfügbar unter https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/results_merged/sect_01_overview.pdf, zuletzt geprüft am 23.09.2021.

Howlader N, Noone A. M. (2019): Prostate Cancer, SEER Cancer Summary Review 1975-2016. Online verfügbar unter https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, zuletzt geprüft am 09.04.2020.

Ilic, Dragan; Neuberger, Molly M.; Djulbegovic, Mia; Dahm, Philipp (2013): Screening for prostate cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 107 (12), S. 1912. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.

Jacobs, Bruce L.; Zhang, Yun; Skolarus, Ted A.; Wei, John T.; Montie, James E.; Miller, David C.; Hollenbeck, Brent K. (2014): Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer. In: *European Urology* 65 (1), S. 162–168. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.055.

Jemal, Ahmedin; Ram, Tiwari; Murray, Taylor (2004): Cancer Statistics, 2004. In: *CA: A Cancer Journal for Clinicians*.

Johns, L. E.; Houlston, R. S. (2003): A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. In: *BJU International* 91 (9), S. 789–794. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04232.x.

Kasivisvanathan, Veeru; Rannikko, Antti S.; Borghi, Marcelo; Panebianco, Valeria; Mynderse, Lance A.; Vaarala, Markku H. et al. (2018): MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. In: *The New England Journal of Medicine* 378 (19), S. 1767–1777. DOI: 10.1056/NEJMoa1801993.

Kassambara, Alboukadel; Kosinski, Marcin; Biecek, Przemyslaw; Scheipl, Fabian (2021): survminer: Drawing survival curves using "ggplot2". Online verfügbar unter <https://cran.r-project.org/web/packages/survminer/index.html>, zuletzt geprüft am 17.09.2021.

Kimura, Takahiro; Egawa, Shin (2018): Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. In: *International Journal of Urology* 25 (6), S. 524–531. DOI: 10.1111/iju.13593.

Klinkhammer-Schalke, Monika; Gerken, Michael; Barlag, Hagen; Hofstädter, Ferdinand; Benz, Stefan (2017): Bedeutung von Krebsregistern für die Versorgungsforschung. In: *Onkologie* 23 (4), S. 280–287. DOI: 10.1007/s00761-016-0181-7.

Kupelian, Patrick A.; Buchsbaum, Jeffrey C.; Patel, Chandrika; Elshaikh, Mohamed; Reddy, Chandana A.; Zippe, Craig; Klein, Eric A. (2002): Impact of biochemical failure on overall survival after radiation therapy for localized prostate cancer in the PSA era. In: *International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics* 52 (3), S. 704–711. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)02778-X.

Kupelian, Patrick A.; Potters, Louis; Khuntia, Deepak; Ciezki, Jay P.; Reddy, Chandana A.; Reuther, Alwyn M. et al. (2004): Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. In: *International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics* 58 (1), S. 25–33. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00784-3.

Lardas, Michael; Liew, Matthew; van den Bergh, Roderick C.; Santis, Maria de; Bellmunt, Joaquim; van den Broeck, Thomas et al. (2017): Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: A systematic review. In: *European Urology* 72 (6), S. 869–885. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.06.035.

Leitlinienprogramm Onkologie (2021): S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.0. Hg. v. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Online verfügbar unter <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.

Lilja, Hans; Cronin, Angel M.; Dahlin, Anders; Manjer, Jonas; Nilsson, Peter M.; Eastham, James A. et al. (2011): Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. In: *Cancer* 117 (6), S. 1210–1219. DOI: 10.1002/cncr.25568.

Liss, Michael A.; Ehdaie, Behfar; Loeb, Stacy; Meng, Maxwell V.; Raman, Jay D.; Spears, Vanessa; Stroup, Sean P. (2017): An update of the american urological association white paper on the prevention and treatment of the more common complications related to prostate biopsy. In: *The Journal of Urology* 198 (2), S. 329–334. DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.103.

Merino, Tomás; San Francisco, Ignacio F.; Rojas, Pablo A.; Bettoli, Piero; Zúñiga, Álvaro; Besa, Pelayo (2013): Intensity-modulated radiotherapy versus radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: long-term follow-up. In: *BMC Cancer* 13, S. 530–539. DOI: 10.1186/1471-2407-13-530.

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. DOI: 10.3122/jabfm.16.2.95.

Mottet, Nicolas; Bellmunt, Joaquim; Bolla, Michel; Briers, Erik; Cumberbatch, Marcus G.; Santis, Maria de et al. (2017): EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. part 1: creening, diagnosis, and local treatment with Curative Intent. In: *European Urology* 71 (4), S. 618–629. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.

National Comprehensive Cancer Network (2019a): Prostate cancer - early detection (2.2019). Online verfügbar unter https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf, zuletzt geprüft am 03.09.2021.

National Comprehensive Cancer Network (2019b): Prostate Cancer (4.2019). Online verfügbar unter <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>, zuletzt geprüft am 03.09.2021.

Nelson, William G. (2007): Prostate cancer prevention. In: *Current Opinion in Urology* (17), Artikel 3, S. 157–168. DOI: 10.1007/SpringerReference_178468.

Ploussard, Guillaume; Borgmann, Hendrik; Briganti, Alberto; Visschere, Pieter de; Fütterer, Jurgen J.; Gandaglia, Giorgio et al. (2019): Positive pre-biopsy MRI: are systematic biopsies still useful in

addition to targeted biopsies? In: *World Journal of Urology* 37 (2), S. 243–251. DOI: 10.1007/s00345-018-2399-z.

Potosky, Arnold L.; Davis, William W.; Hoffman, Richard M.; Stanford, Janet L.; Stephenson, Robert A.; Penson, David F.; Harlan, Linda C. (2004): Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. In: *Journal of the National Cancer Institute* 96 (18), S. 1358–1367. DOI: 10.1093/jnci/djh259.

Presti, Joseph C.; O'Dowd, Gerard J.; Miller, M. Craig; Mattu, Rubina; Veltri, Robert W. (2003): Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. In: *The Journal of Urology* 169 (1), S. 125–129. DOI: 10.1097/01.ju.0000036482.46710.7e.

Puech, Philippe; Rouvière, Olivier; Renard-Penna, Raphaela; Villers, Arnaud; Devos, Patrick; Colombel, Marc et al. (2013): Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. In: *Radiology* 268 (2), S. 461–469. DOI: 10.1148/radiol.13121501.

Richter-Kuhlmann, Eva (2009): Bundeskrebsregister. Gesetz bringt den Durchbruch. In: *Deutsches Ärzteblatt* 106 (24), A 1215.

Robert-Koch-Institut (2019a): Krebs in Deutschland | 2015/2016.

Robert-Koch-Institut (2019b): Krebs in Deutschland für 2015/2016. Unter Mitarbeit von Benjamin Barnes, Nina Buttman-Schweiger, Stefan Dahm, Julia Fiebig, Manuela Franke, Ina Gurung-Schönfeld et al. Hg. v. Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.

Robinson, David; Garmo, Hans; Lissbrant, Ingela Franck; Widmark, Anders; Pettersson, Andreas; Gunnlaugsson, Adalsteinn et al. (2018): Prostate cancer death after radiotherapy or radical prostatectomy: A nationwide population-based observational study. In: *European Urology* 73 (4), S. 502–511. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.039.

Rouvière, Olivier; Puech, Philippe; Renard-Penna, Raphaële; Claudon, Michel; Roy, Catherine; Mège-Lechevallier, Florence et al. (2019): Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. In: *The Lancet Oncology* 20 (1), S. 100–109. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2.

Scardino, Peter; Weaver, Robert; Hudson, M'liss (1992): Early detection of prostate cancer. In: *Human pathology* (23), Artikel 3, S. 1–12. DOI: 10.1093/med/9780190655341.003.0001.

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: *The Lancet* 384 (9959), S. 2027–2035. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0.

Serrell, Emily C.; Pitts, Daniel; Hayn, Matthew; Beaulé, Lisa; Hansen, Moritz H.; Sammon, Jesse D. (2018): Review of the comparative effectiveness of radical prostatectomy, radiation therapy, or expectant management of localized prostate cancer in registry data. In: *Urologic Oncology* 36 (4), S. 183–192. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.10.003.

Stattin, Pär; Holmberg, Erik; Johansson, Jan-Erik; Holmberg, Lars; Adolfsson, Jan; Hugosson, Jonas (2010): Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. In: *Journal of the National Cancer Institute* 102 (13), S. 950–958. DOI: 10.1093/jnci/djq154.

Stegmaier, Christa; Hentschel, Stefan; Katalinic, Alexander; Tillack, Anett; Klinkhammer-Schalke, Monika (2019): Das Manual der Krebsregistrierung.

Sun, Maxine; Sammon, Jesse D.; Becker, Andreas; Roghmann, Florian; Tian, Zhe; Kim, Simon P. et al. (2014): Radical prostatectomy vs radiotherapy vs observation among older patients with clinically localized prostate cancer: a comparative effectiveness evaluation. In: *BJU International* 113 (2), S. 200–208. DOI: 10.1111/bju.12321.

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (2010): SEER Cancer Statistics Review.

Tamsel, S.; Killi, R.; Hekimgil, M.; Altay, B.; Soydan, S.; Demirpolat, G. (2008): Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. In: *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 52 (1), S. 24–28. DOI: 10.1111/j.1440-1673.2007.01906.x.

Therneau, Terry M.; Grambsch, Patricia M. (2001): Modeling survival data. Extending the Cox model. 2. ed. New York: Springer (Statistics for biology and health).

Thompson, Ian M.; Ankerst, Donna Pauler; Chi, Chen; Lucia, M. Scott; Goodman, Phyllis J.; Crowley, John J. et al. (2005): Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. In: *Journal of the American Medical Association* 294 (1), S. 66–70. DOI: 10.1001/jama.294.1.66.

Tiong, H. Y.; Liew, L. C.H.; Samuel, D.; Consigliere, D, Esuvaranathan, K (2007): A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. In: *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, S. 1–10.

Ukimura, Osamu; Coleman, Jonathan A.; La Taille, Alex de; Emberton, Mark; Epstein, Jonathan I.; Freedland, Stephen J. et al. (2013): Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. In: *European Urology* 63 (2), S. 214–230. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.033.

van der Leest, Marloes; Cornel, Erik; Israël, Bas; Hendriks, Rianne; Padhani, Anwar R.; Hoogenboom, Martijn et al. (2019): Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naive men with elevated prostate-specific antigen: A large prospective multicenter clinical study. In: *European Urology* 75 (4), S. 570–578. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.11.023.

van Hemelrijck, Mieke; Garmo, Hans; Wigertz, Annette; Nilsson, Per; Stattin, Pär (2016): Cohort profile update: The national prostate cancer register of sweden and prostate cancer data base - a refined prostate cancer trajectory. In: *International Journal of Epidemiology* 45 (1), S. 73–82. DOI: 10.1093/ije/dyv305.

Wallis, Christopher J. D.; Saskin, Refik; Choo, Richard; Herschorn, Sender; Kodama, Ronald T.; Satkunasingam, Raj et al. (2016): Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. In: *European Urology* 70 (1), S. 21–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.010.

Wallis, Christopher J.D.; Glaser, Adam; Hu, Jim C.; Huland, Hartwig; Lawrentschuk, Nathan; Moon, Daniel et al. (2018): Survival and complications following surgery and radiation for localized prostate cancer: An international collaborative review. In: *European Urology* 73 (1), S. 11–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.05.055.

Wannenmacher, Michael; Wenz, Frederik; Debus, Jürgen (2013): *Strahlentherapie. 2., überarb. Aufl.* Berlin: Springer. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-88305-0>.

Wiegel, Thomas; Albers, Peter; Bartkowiak, Detlef; Bussar-Maatz, Roswitha; Härter, Martin; Kristiansen, Glen et al. (2021): Results of a randomized trial of treatment modalities in patients with low or early-intermediate risk prostate cancer (PREFERE trial). In: *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 147 (1), S. 235–242. DOI: 10.1007/s00432-020-03327-2.

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.

Winter, Alexander; Sirri, Eunice; Jansen, Lina; Wawroschek, Friedhelm; Kieschke, Joachim; Castro, Felipe A. et al. (2017): Comparison of prostate cancer survival in Germany and the USA: can

differences be attributed to differences in stage distributions? In: *BJU International* 119 (4), S. 550–559. DOI: 10.1111/bju.13537.

Wittekind, Christian (Hg.) (2017): *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Union for International Cancer Control; Wiley-VCH. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Online verfügbar unter <http://www.wiley-vch.de/publish/dt/books/ISBN978-3-527-34280-8/>.

Zeleftsky, Michael J.; Levin, Emily J.; Hunt, Margie; Yamada, Yoshiya; Shippy, Alison M.; Jackson, Andrew; Amols, Howard I. (2008): Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. In: *International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics* 70 (4), S. 1124–1129. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.044.

Zylka-Menhorn, Vera (2016): *Statt Meilenstein ein Desaster*. Hg. v. Deutsches Ärzteblatt. Online verfügbar unter [https://www.aerzteblatt.de/archiv/184726/PREFERE-Studie-\(1\)-Statt-Meilenstein-ein-Desaster](https://www.aerzteblatt.de/archiv/184726/PREFERE-Studie-(1)-Statt-Meilenstein-ein-Desaster).

8 Thesen

1. Das Prostatakarzinom ist das häufigste Karzinom des Mannes und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern.
2. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug in unserer Kohorte rund 89% und die krebsspezifische 5-Jahres-Mortalitätsrate rund 6% womit die Prognose des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms insgesamt als sehr gut bezeichnet werden kann.
3. Es bestehen signifikante Unterschiede im Gesamt- und krankheitsspezifischen Überleben zwischen Operation und Radiotherapie zugunsten der Operation.
4. Die Durchführung einer Radiotherapie ist im Vergleich zur Operation bei Fällen mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom in unserer Kohorte mit einer höheren krebsspezifischen und allgemeinen Mortalität assoziiert. So betrug das Gesamtsterberisiko für die Radiotherapie nach Adjustierung für das Alter und die Risikoklassifikation das 1,9-fache (95% KI 1,3-2,8) gegenüber der Operation. Das krankheitsspezifische Sterberisiko lag für die bestrahlten Patienten beim 1,9-fachen (95% KI 0,8-4,8) gegenüber den operierten Patienten, wenn für das Alter und die Bestandteile der Risikoklassifikation adjustiert wurde.
5. Bekannte negative Prognosemarker, wie steigendes Alter, steigendes Tumorstadium und steigender Gleason-Score konnten in der vorliegenden Analyse bestätigt werden.
6. Die meist fehlende und unstrukturierte Dokumentation von Komorbiditäten verhindert eine Adjustierung für diesen Confounder, sodass der Einfluss der Komorbidität auf das Überleben der Fälle in Abhängigkeit von der Therapie nicht dargestellt werden kann.
7. Klinische Krebsregister spielen eine wichtige Rolle in der Gesundheitsversorgung krebserkrankter Patienten durch das Sammeln, Aufarbeiten und Bereitstellen von Daten für die klinische und epidemiologische Forschung und ermöglichen den Vergleich von Leistungserbringern im Rahmen des Benchmarkings.
8. Für die statistische Analyse von Krebsregisterdaten eignet sich die Open-Source-Software „R“ gut, erfordert allerdings umfangreiche Kenntnisse in der Formulierung des Syntax.

Anhang

Datenanalyse R-Code („Analyse_09“, R-Datei, 81kb), abrufbar unter https://www.dropbox.com/s/str005i7f5omfml/Analyse_09.R?dl=0

Erklärungen

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Kilian Frederick Durka

Halle, den 09.05.2022

Danksagung

Ich möchte mich zu allererst bei meinem Betreuer und Doktorvater

PD Dr. med Daniel Medenwald für die sehr gute und lange Beratung und Anleitung bedanken.

Ebenso gilt mein Dank meinem Vater Dr. Walter Durka, der mir in vielen Fragen, insbesondere bei der statistischen Analyse stets helfend zur Seite stand.

Meiner Frau Leonie Kramer-Durka danke ich für die guten und reflektierenden fachlichen Gespräche und ihr Verständnis auch in den schwierigen Phasen der Promotion.