

Aus der Klinik
für Urologie, Uroonkologie, robotergestützte und fokale Therapie
der Medizinischen Fakultät der
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Schostak

**Die interdisziplinäre Sprechstunde für Prostatakrebs an der Charité Berlin –
Betrachtung der Gründungsphase aus Sicht der Leitlinienrealität 2019/2020**

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Julien Christian Kushner
aus Düsseldorf
Magdeburg 2020

Bibliographische Beschreibung

Kushner, Julien Christian:

Die interdisziplinäre Sprechstunde für Prostatakrebs an der Charité Berlin – Betrachtung der Gründungsphase aus Sicht der Leitlinienrealität 2019/2020. – 2020. – 64 Bl., 13 Abb., 21 Tab.

Kurzreferat

Heutiger Therapiegoldstandard ist die individualisierte Therapieempfehlung für den Patienten mit Prostatakrebs durch ein multidisziplinäres Tumorboard in zertifizierten DKG-Prostatakrebszentren. Die im Jahr 2001 DKG-geförderte interdisziplinäre Prostatasprechstunde an der Charité-Universitätsmedizin Berlin war Vorreiter und Vorbild des heutigen Therapiestandards. Die Dissertation ist die erste ihrer Art, die neben der Kosten-Nutzen-Analyse von Weikert et al., die Qualität der Therapieempfehlungen der interdisziplinären Prostatasprechstunde überprüft. So wurden Therapieempfehlungen eines Patientenkollektives aus dem Jahr 2003/2004 aus Sicht der heutigen Leitlinienrealität von 2019 untersucht. Während die generelle Aufteilung der drei Therapieempfehlungen dem heutigen Stand der S3-Leitlinien entspricht, lassen sich bei weiterer Aufschlüsselung die Empfehlungen eher dem damaligen Stand der Wissenschaft als den heutigen S3-Leitlinien zuordnen. So wurde die Prostatektomie überwiegend Patienten mit Low-Risk-Tumoren und nicht High-Risk-Tumoren empfohlen. Patienten wurde trotz Wunsch nach Erhalt der Potenz keine Empfehlung zur Nerverhaltung ausgesprochen. Es gab Vorbehalte gegenüber gerinnungshemmenden Medikamenten bei Operationen. Der Charlson-Morbiditäts-Score hinsichtlich einer OP-Indikation wurde nicht berücksichtigt. Es wurde eine Lymphadenektomie bei perkutaner Bestrahlung durchgeführt. Eine zusätzliche Androgendeprivationstherapie bei perkutaner Bestrahlung wurde einigen Low-Risk-Tumor-Patienten und nicht allen High-Risk-Tumor-Patienten empfohlen. Die Dissertation hat somit eine inhaltliche Übereinstimmung mit dem Paper von Weikert et.al.

Schlüsselwörter:

Interdisziplinäre Prostatasprechstunde, Partizipative Entscheidungsfindung, Prostatakarzinom, Individualisierte Therapie, Personalisierte Medizin

Inhaltsverzeichnis

1. Das Prostatakarzinom – Epidemiologie, Diagnostik und Therapie	7
1.1. Epidemiologie.....	7
1.2. Ätiologie und Pathogenese	8
1.2.1. Ethnographische Faktoren	8
1.2.2. Genetische Faktoren.....	8
1.2.3. Hormonelle Faktoren	8
1.2.4. Diätetische Faktoren und sportliche Aktivität	9
1.3. Klassifikation, lokale Ausbreitung und Metastasierung.....	9
1.3.1. Histopathologische Subtypen.....	9
1.3.2. Histopathologische Beurteilung.....	9
1.3.3. Lokale Tumorausbreitung	10
1.3.4. Metastasierung	10
1.4. Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	11
1.4.1. Digital-rektale Untersuchung.....	11
1.4.2. Prostataspezifisches Antigen (PSA).....	12
1.4.3. Bildgebung.....	13
1.4.4. Invasive Diagnostik	16
1.5. Prognose des Prostatakarzinoms	17
1.6. Therapie des Prostatakarzinoms	18
1.6.1. Interdisziplinäre Prostatasprechstunde.....	18
1.6.2. Radikale Prostatovesikulektomie.....	18
1.6.3. Perkutane Strahlentherapie	20
1.6.4. Brachytherapie	21
1.6.5. Active Surveillance	22
1.6.6. Andere interventionelle Verfahren	23
1.6.7. Nichtkurativ intendierte palliative Strategien (Watchful Waiting, Androgen- deprivation).....	26

2. Ziele und Fragestellung der Dissertation	27
3. Patienten und Methoden.....	28
3.1. Patientenakquirierung und Katalogisierung	28
3.2. Anamnese und diagnostische Prognosewerkzeuge	29
3.3. Therapiemöglichkeiten	33
3.4. Statistische Auswertung:	34
4. Resultate:	35
4.1. Epidemiologie.....	35
4.2. Therapieempfehlung.....	39
4.2.1. Therapieempfehlungshäufigkeiten.....	39
4.2.2. Rangfolge.....	39
4.2.3. Prostatektomie.....	40
4.2.4. Strahlentherapie	43
4.2.5. Brachytherapie	44
4.2.6. Alleinige Androgenentzugstherapie.....	45
4.2.7. Watchful Waiting:.....	45
5. Diskussion	46
5.1. Diagnostik.....	46
5.2. Therapieempfehlungen	47
6. Zusammenfassung.....	52
7. Literaturverzeichnis:.....	53
Danksagungen	60
Ehrenerklärung	61
Darstellung des Bildungsweges	62

Abkürzungsverzeichnis

1H-MRS	Protonen-MR-Spektroskopie
ACR	American College of Radiology
AD	Androgenentzugstherapie
ASA	American Society of Anaesthesiologists
ASTRO	American Society for therapeutic Radiology and Oncology
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie
BRCA	Breast Cancer early-onset
BT	Brachytherapie
CT	Computertomographie
cT	klinisches Tumorstadium
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCE-MRI	dynamische kontrastmittelgestützte MRT
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DVPZ	Dachverband der Prostatazentren Deutschlands e.V.
DWI	funktionelle diffusionsgewichtete MRT
EAU	European Association of Urology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FLA	Fokale Lasertherapie
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
Gy	Gray
HDR	high-dose-rate
HIFU	Hochintensivierter fokussierter Ultraschall
ICS	International Continence Society
IGRT	Image-guided radiation therapy (bildgeführte Strahlentherapie)
IIEF	International Index of Erectile Function
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy (intensitätsmodulierte Radiotherapie)
IPSS	International Prostate Symptom Score
ISUP	International Society of Urological Pathology
LDR	low-dose-rate
LK	Lymphknoten
LRP	laparoskopische radikale Prostatektomie
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Fallzahl
NYHA	New York Heart Association
Pca	Prostate Carcinoma (Prostatakarzinom)
PDT	Photodynamische Therapie
PET	Positronenemissionstomographie
PI-RADS V2	Prostate Imaging - Reporting and Data System Version 2
PIVOT	Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen

pT	pathologisches Tumorstadium
R0	tumorfreier Resektionsrand
R1	histologisch gesicherter Tumorresektionsrand
RALP	roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RPX	Radikale Prostatektomie
RRP	retropubische radikale Prostatektomie
RTX	3D-konformale Strahlentherapie
T2w	T2-gewichtete Sequenzen
TNM	Stadieneinteilung der Union Internationale Contre Le Cancer
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
WW	Watchful Waiting

1. Das Prostatakarzinom – Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

1.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist die häufigste diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes in den westlichen Industrieländern. In der Bundesrepublik Deutschland wurde im Jahr 2016 eine Hochrechnung der Inzidenz des Prostatakarzinoms von 58.780 Fällen pro Jahr herausgegeben. Seit der Einführung des PSA-Serumtests im Rahmen der Früherkennung, kam es zu einem sehr deutlichen Anstieg der Inzidenz. In den letzten Jahren deutet sich die Bildung eines Plateaus an (siehe **Abbildung 1**). Die Mortalität des Prostatakrebses lag im Jahr 2016 bei 14.417 Todesfällen pro Jahr. Aus **Abbildung 2** ergibt sich eine nahezu konstante Sterberate (GEKID. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019).

Heute verstirbt jeder 5. diagnostizierte Patient an den Folgen des Prostatakarzinoms. Das Prostatakarzinom liegt in der Rangfolge der krebspezifischen Mortalität an dritter Stelle nach dem Bronchialkarzinom mit einer hochgerechneten Mortalität von 43.000 Todesfällen pro Jahr und dem Darmkrebs mit 26.000 Todesfällen pro Jahr.

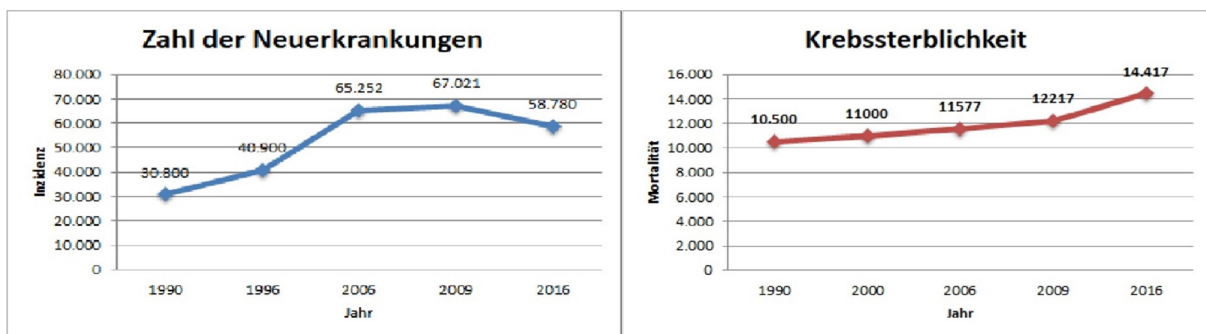


Abbildung 1: Verlauf der Inzidenz des Prostata-Karzinoms = blaue Linie; 1990 = 30800 Fälle/a; 1996 = 40900 Fälle/a; 2006 = 65252 Fälle/a; 2009 = 67021 Fälle/a; 2016 = 58780 Fälle/a (GEKID. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019)

Abbildung 2: Verlauf der Mortalität des Prostata Karzinom = rote Linie; Todesfälle/a; 1990 = 10500 Todesfälle /a; 2000 = 11000 Todesfälle/a; 2006 = 11577 Todesfälle/a; 2009 = 12217 Todesfälle/a; 2016 = 14417 Todesfälle/a (GEKID. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019)

1.2. Ätiologie und Pathogenese

1.2.1. Ethnographische Faktoren

Bei einem Vergleich verschiedener Bevölkerungsgruppen haben Afrikaner und Afro-Amerikaner im Vergleich zu Kaukasiern und Asiaten ein erhöhtes Risiko an Prostatakrebs zu erkranken (Rebbeck, 2017). Zusätzlich erkranken Afro-Amerikaner und Afrikaner häufiger an einer bösartigeren Form (D. S. Tan, Mok, & Rebbeck, 2016).

Während es bisher keine allgemein anerkannte Begründung für diese ethnographischen Unterschiede gibt, werden eine genetische Anfälligkeit gegenüber dem Prostatakarzinom sowie diätetische, umweltbezogene sozioökonomische Aspekte insbesondere dem Zugang zum Gesundheitssystem diskutiert (Rebbeck, 2018; S. H. Tan, Petrovics, & Srivastava, 2018).

1.2.2. Genetische Faktoren

Es besteht ein zweifach erhöhtes Risiko an Prostatakrebs zu erkranken, falls bereits Vater oder Bruder an Prostatakrebs erkrankt sind (Hemminki, 2012). Die Bedeutung einer positiven Familienanamnese und der ethnischen Zugehörigkeit legen die Vermutung nahe, dass genetische Faktoren das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Zusätzlich entscheidet wahrscheinlich die Art der Treibermutation sowohl Tumorwachstum als auch Metastasierungswahrscheinlichkeit. Das Team um Robert Bistrow und Paul Boutros konnten eine komplette Gensequenzierung von 200 Prostatakarzinomen entschlüsseln und einen genetischen Fingerabdruck mit 40 Merkmalen (Mutationen, Umlagerungen der Chromosomenabschnitte, veränderte Methylierungsmuster, Translokationen, Inversionen, Veränderungen in der Zahl der Genkopien) erstellen, welche wiederum einzeln mit teils langsamen Wachstum oder deutlicherer Tumoraggressivität einhergingen (Fraser et al., 2017). Insbesondere Mutationen bei Tumorsuppressorgenen wie BRCA-1, BRCA-2 und p53 scheinen die Aggressivität der Metastasierung zu beeinflussen (De Luca et al., 2013; Taylor et al., 2019). Ein weiterer Fokus der Forschung sind die beim Prostatakarzinom durch Methylierungsmuster entstehenden microRNA. Diese könnten zur Diagnose und Prognose des Prostatakarzinoms herangezogen werden (Aghdam et al., 2019; Munteanu et al., 2020).

1.2.3. Hormonelle Faktoren

Eine große Metaanalyse von Boyle et al. konnte belegen, dass es keine Relation zwischen dem endogenen Testosteronspiegel und dem Prostatakarzinom gibt. Auch führte die exogene Testosteronsubstitution bei Patienten mit Hypogonadismus zu keinem erhöhten PSA-Level,

noch zu einem nachweislich erhöhten Risiko an Prostatakrebs zu erkranken. (Boyle et al., 2016)

1.2.4. Diätetische Faktoren und sportliche Aktivität

Vegetarische, beziehungsweise fleisch- und fettarme Kost sowie sportliche Aktivitäten sollen einen protektiven Effekt gegen Prostatakrebs haben, wobei die Evidenz noch nicht abschließend geklärt ist (Ballon-Landa & Parsons, 2018).

1.3. Klassifikation, lokale Ausbreitung und Metastasierung

1.3.1. Histopathologische Subtypen

Das Prostatakarzinom entwickelt sich zu 95% aus dem drüsigen Teil der Prostata und wird daher als Adenokarzinom deklariert (Benninghoff A, 2002).

1.3.2. Histopathologische Beurteilung

Im Rahmen der histopathologischen Beurteilung wird die Gleason-Differenzierung sowie der Gleason-Score nach ISUP (International Society of Urological Pathology) angegeben. Beim Gleason-Score werden morphologische Aspekte wie Zellkernmorphologie, Nukleolus-Zytoplasma-Relation, Anzahl der Zellanlagen und zellbiologische Parameter wie Mitoseraten sowie Stromainvasionen berücksichtigt. Er wird durch die Qualität der Durchführung der Stanzbiopsie und der pathologischen Beurteilung in vielen Punkten beeinflusst. Dabei spielen die Erfahrung des Untersuchers und des Pathologen, die Qualität des Sonographie-Gerätes, Größe und Konsistenz der Prostata und Mithilfe des Patienten eine wichtige Rolle. Eine angepasste Standardisierung des Gleason-Score aus dem Jahr 2005 sollte einer Verzerrung durch unterschiedliche Auswertungen des histopathologischen Befundes entgegen wirken. Zum Gleason-Score wurde ein zusätzliches Klassifizierungssystem nach ISUP zur Prognoseeinschätzung eingeführt, (siehe *Tabelle 1*) (Epstein, Allsbrook, Amin, & Egevad, 2005; Gordetsky & Epstein, 2016).

Gleason-Differenzierung	Gleason-Score	ISUP-Grad
3+3	6	1
3+4	7a	2
4+3	7b	3
4+4 oder 3+5 oder 5+3	8	4
4+5 oder 5+4 oder 5+5	9 oder 10	5

Tabelle 1: Gleason-Score nach ISUP (EAU-Guidelines, 2019; Gordetsky & Epstein, 2016)

1.3.3. Lokale Tumorausbreitung

Die bereits durch McNeal beschriebene multifokale Tumorentstehung in den peripheren tubuloalveolären Drüsen der Prostata wurde in weiteren Studien überprüft und trotz klinischem Stadienshift zu nicht tastbaren Tumoren bestätigt. (Chen, Johnston, Tang, Babaian, & Troncoso, 2000; Wibmer et al., 2015).

1.3.4. Metastasierung

Das Prostatakarzinom metastasiert sowohl hämatogen als auch lymphogen. Im Allgemeinen erfolgt die lymphogene Metastasierung früher als die hämatogene. Dabei metastasiert das Prostatakarzinom vor allem in die pelvinen Lymphknotenstationen im Bereich der Fossa obturatoria sowie in das Gebiet entlang der Iliakalgefäße. Weitere Lymphknotenmetastasen finden sich im präsakralen und inguinalen Bereich sowie entlang der Aorta und der Vena cava. (Boscolo-Berto et al., 2020; Heidenreich, Varga, & Von Knobloch, 2002) Bei der hämatogenen Streuung ist das Skelettsystem, seltener Lunge, Leber und andere Organe betroffen (Gandaglia et al., 2014).

1.3.5. Stadieneinteilung

Die gebräuchliche TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre Le Cancer“ (UICC) hat sich zur Stadien-Einteilung durchgesetzt. Die aus dem Jahr 1992 entwickelte TNM-Klassifikation wurde im Jahr 2017 zuletzt modifiziert (siehe *Tabelle 2*) (Brierley, 2017).

T – Ausdehnung des Primärtumors	
T1	Tumor weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar
T1a	Diagnose durch TURP bei nicht tastbarem Tumor, $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes
T1b	Diagnose durch TURP bei nicht tastbarem Tumor, $> 5\%$ des resezierten Gewebes
T1c	Diagnose durch Stanzbiopsie bei nicht tastbarem Tumor
T2	Tastbarer Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor in $< 50\%$ eines Seitenlappens
T2b	Tumor in $\geq 50\%$ eines Seitenlappens
T2c	Tumor in beiden Seitenlappen
T3	Extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors
T3a	Durchbruch des Tumors durch die Prostatakapsel oder mikroskopische Infiltration des Harnblasenhalses.
T3b	Infiltration der Samenblase
T4	Infiltration von Nachbarorganen: Harnblase, Rektum, Schließmuskel oder Beckenwand
N – regionäre Lymphknoten	
N0	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Regionäre LK-Metastasen
M – Fernmetastasierung	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	LK-Metastasen in nichtregionären Lymphknoten
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation der UICC für das Prostatakarzinom (2017) (Brierley, 2017)

1.4. Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms umfasst zahlreiche Verfahren, wobei hier die wichtigsten aufgeführt werden sollen.

1.4.1. Digital-rektale Untersuchung

Bei der digital-rektalen Untersuchung wird der Patient in Seitenlage mit angewinkelten Beinen oder in Steinschnittlage oder in vornübergebeugter Lage untersucht. Es werden dabei proktologische Dispositionen sowie Größe, Konsistenz, Abgrenzbarkeit und Druckschmerzhaftigkeit der Prostata geprüft. Werden verhärtete und knotige Strukturen als karzinomverdächtig eingestuft, sollte in einem weiteren Schritt eine Prostatastanzbiopsie durchgeführt werden. Bei einem bioptisch bestätigten Prostatakarzinom erfolgt die klinische

Bestimmung der T-Kategorie unter Hinzuziehung des digital- rektalen Befundes. Die digital- rektale Untersuchung ist in der S3-Leitlinie ein fester Bestandteil der Prostatakarzinomdiagnostik (DGU, 2019). Eine geringe Sensitivität und ein niedriger positiver prädiktiver Wert sind jedoch zu beachten (Luiting & Roobol, 2019).

1.4.2. Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Bei dem „Prostataspezifischen Antigen“, kurz PSA, handelt es sich um eine Serinprotease, die gelartige Proteine im Ejakulat abbaut. Dadurch können sich Spermien freier bewegen. Produziert wird PSA vorwiegend in den neuroendokrinen Epithelzellen der Prostata und in geringsten Mengen ohne klinische Relevanz in der Mamma, dem Endometrium sowie in Tumoren der Niere und Nebenniere. Somit ist PSA zwar organspezifisch, allerdings nicht tumorspezifisch. Physiologisch ist die Konzentration im Blut um das 1000-fache niedriger als im Ejakulat. Bisher ist die Bedeutung des PSA umstritten. Bei der europäischen ERSPC-Studie (European Randomized Study of Screening of Prostate Cancer) konnte 16 Jahre nach Beginn des Screenings eine relative Risikoreduktion von 20% mit PSA-Screening gegenüber Männern ohne PSA-Screening angegeben werden. Es mussten 570 Männer getestet werden, um den Tod eines Patienten durch Prostatakarzinom zu verhindern. (Hugosson et al., 2019). Demgegenüber steht eine amerikanische PLCO-Studie (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trail), bei der nach 15 Jahren keine signifikanten Unterschiede in den Sterblichkeitsraten von Männern im Interventionsarm (PSA-Wert-Bestimmung und digital- rektale Untersuchung) im Vergleich zum Kontrollarm ohne Screening nachgewiesen werden konnten. In der Fachwelt wird die Validität der Studie angezweifelt, da die Rate an PSA-Messungen im Kontrollarm auch sehr hoch war. (Pinsky et al., 2017)

Eine PSA-Bestimmung kann im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern der Patient ausführlich über die potenziellen Folgen eines erhöhten PSA-Wertes aufgeklärt wird (DGU, 2019). Der Serumwert weist eine sehr schlechte Spezifität (25%), besonders im Graubereich zwischen 4 bis 10ng/ml, auf. Trotz eines unauffälligen digital- rektalen Untersuchungsbefunds führt dieser zu teilweise überflüssigen Prostatabiopsien und somit in letzter Konsequenz zu einer aktiven Therapie. Um dieser Überdiagnostik und Übertherapie entgegenzuwirken, sollte vor invasiver Diagnostik eine Kontrolle des erhöhten PSA-Wertes unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren erfolgen (DGU, 2019).

Der PSA-Wert eignet sich allerdings als valider Verlaufsparemeter nach erfolgter radikaler Prostatektomie (Trantham et al., 2013). Ein Wiederanstieg des PSA-Wertes um 0,2ng/ml nach

postoperativ nicht mehr nachweisbarem PSA wird als biochemisches Rezidiv definiert (DGU, 2019). Bei alleiniger Strahlentherapie wurde die ASTRO-Definition der American Society of Therapeutic Radiation and Oncology (drei konsekutive PSA-Anstiege) durch die Phoenix-Definition ersetzt. Hiernach ist ein Rezidiv bei zwei bestätigten PSA-Werten von über 2ng/ml über dem postinterventionellen Nadir anzunehmen (DGU, 2019; Roach et al., 2006).

1.4.3. Bildgebung

1.4.3.1 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der transrektale Ultraschall der Prostata wird beim Betroffenen in Linksseitenlage mit angewinkelten Beinen oder in Steinschnittlage durchgeführt. Die Untersuchung ist weder ausreichend sensitiv, eine Prostatakreberkrankung sicher zu detektieren, noch ausreichend spezifisch, um sie auszuschließen. In einer Studie mit 1800 Patienten hatte der Sonographiebefund keine Korrelation mit der anschließenden Biopsie-Histologie (Schostak et al., 2002). Die Untersuchung ist geeignet, das Volumen der Prostata zu bestimmen sowie eine Biopsienadel mit Hilfe einer Führung, die am Schallkopf befestigt wird, in verschiedene Regionen der Drüse zu leiten. Eine Prostatastanzbiopsie sollte unter transrektal-sonographischer Kontrolle durchgeführt werden (DGU, 2019). (siehe Kapitel 1.6.2. Prostata-Biopsie)

1.4.3.2. Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT)

Die multiparametrische Magnetresonanztomographie der Prostata sollte heute zur Primärdiagnostik eingesetzt werden (EAU-Guidelines, 2019). Hierbei werden die morphologischen hochauflösenden T2-gewichteten Sequenzen (T2w), die funktionelle diffusionsgewichtete MRT (DWI), die Protonen-MR-Spektroskopie (1H-MRS) sowie die dynamische kontrastmittelgestützte MRT (DCE-MRI) angewandt (Franiel, 2011).

Zur Qualitätsverbesserung von Durchführung und Befundung der MRT der Prostata wurde von der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) im Jahr 2012 eine Leitlinie herausgegeben. Es wurde ein strukturiertes Befundungsschema mit dem Namen „Prostate Imaging - Reporting and Data System (PI-RADS)“ empfohlen (siehe **Tabelle 3**) (Rothke, Blondin, Schlemmer, & Franiel, 2013).

PI-RADS Score 1	Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist sehr unwahrscheinlich
PI-RADS Score 2	Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist unwahrscheinlich
PI-RADS Score 3	Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist fragwürdig (unklarer Befund)
PI-RADS Score 4	Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist wahrscheinlich
PI-RADS Score 5	Das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist sehr wahrscheinlich

Tabelle 3: PI-RADS Klassifikation V1 Scoring Schema

2015 und 2019 wurde von der ESUR und dem American College of Radiology (ACR) eine zweite Version (PI-RADS V2) und dritte Version (PI-RADS V2.1) herausgegeben. Insbesondere bei Beurteilung der peripheren Zone sollten die diffusionsgewichteten Sequenzen sowie bei Beurteilung der zentralen Drüsenregion die morphologischen T2-gewichteten Sequenzen zur Diagnostik verwendet werden. Eine Läsion von $\geq 1,5$ cm wird dem PI-RADS-Score 5 zugerechnet. Bei mehr als vier Läsionen mit einem PI-RADS-Score von 3 oder mehr wird allen Läsionen der höchste Score zugeordnet. (Greer et al., 2017; Turkbey et al., 2019; Weinreb et al., 2016)

Letztlich soll die multiparametrische Magnetresonanztomographie bei klinisch auffälligen Patienten ohne Prostatakarzinom oder mit klinisch insignifikantem Prostatakarzinom unnötige Prostatastanzbiopsien verhindern (Ahmed et al., 2017) sowie biologisch aggressive Tumore erkennen (Kasivisvanathan et al., 2018; Turkbey et al., 2016). Somit ist die multiparametrische Magnetresonanztomographie ein integraler Bestandteil der aktiven Überwachung (DGU, 2019). (siehe Kapitel 1.6.5. Active Surveillance)

1.4.3.3. D’Amico-Stratifizierung

Beim lokal begrenzten Karzinom kann anhand der D’Amico-Klassifikation eine Einteilung in drei Risikogruppen erfolgen. Das niedrigste Risiko haben Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, einem Gleason Score ≤ 6 und einer T-Kategorie $\leq 2a$. Das intermediäre Risiko entspricht einem PSA-Wert von > 10 ng/ml bis 20ng/ml und/oder einem Gleason-Score von 7 und/oder einer Tumorausdehnung T2b. Ein hohes Risiko haben letztlich Patienten mit einem PSA-Wert von > 20 ng/ml und/oder einem Gleason-Score ≥ 8 und/oder einer T-Kategorie 2c. Hohes Risiko tragen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom mit Kapselüberschreitung einschließlich Samenblasenbefall (Stadium T3) und Befall und Fixierung von Nachbarstrukturen (T4) sowie regionäre Lymphknotenmetastasen (N1+). (EAU-Guidelines, 2019) Die Risikogruppenstratifizierung ist in **Tabelle 4** schematisch dargestellt.

	Lokal Begrenzt			Lokal Fortgeschritten
	niedriges Risiko	intermediäres Risiko	hohes Risiko	
PSA	<10 ng/ml	10-20 ng/ml	>20 ng/ml	Jeder Wert
Gleason Score	<7	7	>7	Jeder Wert
Klinisches Stadium	cT1-cT2a	cT2b	cT2c	cT3-4 oder cN+

Tabelle 4: Risikogruppenstratifizierung nach D'Amico des lokal begrenzten und fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (EAU-Guidelines, 2019)

Patienten mit einem niedrigen Risiko nach D'Amico wird eine Ausbreitungsdiagnostik mittels weiterer bildgebender Verfahren nicht empfohlen. Eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane kann bei einem Gleason-Score ≥ 8 oder einem Stadium von cT3/cT4 erfolgen. Eine Skelettszintigraphie sollte bei Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom ab einer cT-Kategorie von cT3 oder Gleason-Score ≥ 8 oder PSA-Wert $> 10\text{ng/ml}$ durchgeführt werden. (DGU, 2019)

1.4.3.4. Cholin-/PSMA-Positronenemissionstomographie (PET)

Bei der Positronenemissionstomographie (PET) werden hochsensitive Stoffwechsellinformationen meist mit einer ortsauflösenden Computertomographie (PET/CT) oder Magnetresonanztomographie (PET/MRT) kombiniert. In der Prostatakarzinomdiagnostik wird der ^{68}Ga -PSMA-11-Ligand sowie der ^{11}C -Cholin-Ligand benutzt. Bei Prostatakarzinomzellen werden vermehrt prostataspezifische Membranantigene (PSMA) auf der Oberfläche exprimiert. Auch der semi-essentielle Nährstoff Cholin wird verstärkt bei vermehrtem Wachstum und vermehrter Stoffwechselaktivität an der Zellmembran eingebaut.

Für die Primärdiagnostik sollte laut S3-Leitlinien die PET/CT-Untersuchung nicht eingesetzt werden, sondern kontrollierten Studien vorbehalten sein (DGU, 2019). Die Cholin-PET/CT hat eine niedrige Sensitivität bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen. Die PSMA-PET/CT scheint bei Intermediate- und High-Risk-Tumoren nach D'Amico eine Überlegenheit gegenüber konventionellen Verfahren bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen zu haben, aber nicht bei vermeintlichem Knochenbefall. (Li et al., 2018)

Gleichwohl kann die PET-Hybrid-Bildgebung mit dem PSMA-Liganden bei einem Rezidiv nach primärer kurativer Therapie verwendet werden (DGU, 2019). Dabei ist der PSMA-Ligand dem Cholin-Liganden hinsichtlich der Detektionsrate überlegen (Morigi et al., 2015; Schwenck et al., 2017). Die Detektionsrate korreliert dabei mit dem PSA-Spiegel (Afshar-Oromieh et al., 2015).

1.4.4. Invasive Diagnostik

1.4.4.1. Prostata-Biopsie

Der Patient sollte mit zeitlichem Abstand ausführlich über Risiken, Nutzen und Konsequenzen einer Prostata-Biopsie beraten werden.

Die Prostata-Stanzbiopsie wird beim Patienten mit angezogenen Knien in Linksseitenlage oder in Steinschnittlage durchgeführt. In der Regel werden zehn bis zwölf Gewebezylinder unter transrektal-sonographischer (TRUS-)Kontrolle transrektal oder perineal entnommen. Die Biopsien erfolgen dabei in beiden Seitenlappen medial und lateral aus den Regionen der Apex, der Mitte und der Basis sowie gegebenenfalls aus der Transitionalzone. Palpatorisch oder sonographisch auffällige Areale können zusätzlich biopsiert werden. Dabei sollten die Stanzzylinder mindestens eine Länge von 10mm aufweisen. Die Gabe einer Antibiose wird empfohlen (DGU, 2019). Dennoch kommt es bei der transrektalen Biopsie häufig zu Harnwegsinfektionen mit 1-17,5% je nach Studienlage (Borghesi et al., 2017). Auch die Antibiotikaresistenz von ESBL (Extended-spectrum β -lactamase) im Intestinaltrakt nimmt zu (Doherty et al., 2019; Sewell et al., 2019). Es wird plädiert, zugunsten der perinealen Prostatastanzbiopsie auf die transrektale Prostatastanzbiopsie zu verzichten (Grummet et al., 2020).

Weiterhin wird eine Anästhesie/Analgesie empfohlen, wobei in einer vergleichenden Studie von drei unterschiedlichen Anästhesieverfahren gezeigt werden konnte, dass zwei transrektale Injektionen unter der Verwendung einer „Franzen-Nadel“ weniger schmerzhaft sind und den Schmerz der Biopsie meistens vermindern (Schostak et al., 2002). Das Lokalanästhetikum wird dabei im Bereich der neurovaskulären Bündel beidseits der Prostata infiltriert.

Vor dem Eingriff kann eine mpMRT mit dem strukturierten Befundungsschema PI-RADS V2.1 erfolgen (siehe Kapitel 1.4.3.2. Multiparametrische Magnetresonanztomographie). Auffällige Prostata-Herde können MRT-gestützt (sog. In-Bore-Biopsie) punktiert werden. Häufiger werden kognitive und softwaregestützte MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsien durchgeführt. Aktuell werden ökonomische Aspekte der drei Methoden sowie unterschiedliche Sensitivität diskutiert (Galante Romo, Ciappara Paniagua, & Moreno Sierra,

2019). Bisherige Studienergebnisse ergaben eine vermehrte Detektion von signifikanten Karzinomen in der MRT-gestützten Punktion im Vergleich zur systematischen 12-Stanzenbiopsie. Eine Kombination aus MRT-gestützter Punktion und systematischer 12-Stanzenbiopsie erreichte noch bessere Detektionsraten. (DGU, 2019)

Bei der Template-Biopsie wird ein Raster perineal fixiert und eine Punktion zielgenau vorgenommen. Die bereits oben erwähnte PROMIS-Studie von Ahmed et al. führte nach einem mpMRT verblindet eine Template-Prostata-Mapping-Biopsie mit 5mm Abständen in einem X/Y/Z-Koordinatensystem und eine systematische TRUS-Biopsie durch. Die traumatische Template-Prostata-Mapping-Biopsie diente als Goldstandard und konnte die hohe Sensitivität und niedrigere Spezifität von klinisch signifikanten Tumoren von mpMRT im Vergleich zur TRUS-Biopsie aufweisen, aus denen die heutigen leitliniengerechten Empfehlungen resultieren (Ahmed et al., 2017).

1.4.4.2. Pelvine Lymphadenektomie

Die pelvine Lymphadenektomie wird in bestimmten Fällen im Rahmen der radikalen Prostatovesikulektomie durchgeführt. Gleichwohl ist der therapeutische Stellenwert beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom nicht geklärt. Eine Lymphadenektomie bei intensitätsmodulierter Radiotherapie wird heute nicht mehr durchgeführt. Bei niedrigem Risiko einer Lymphknotenmetastasierung (cT1c, Gleason \leq 6, PSA $<$ 10 ng/ml) kann auf die Lymphadenektomie verzichtet werden. Bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen kann eine frühzeitige Einleitung einer adjuvanten Therapie indiziert sein. (DGU, 2019)

Die erweiterte pelvine Lymphadenektomie erfolgt en bloc im Bereich der A. iliaca externa, der Fossa obturatoria, der präsakralen Lymphknotengruppe und gegebenenfalls der A. iliaca interna sowie der A. iliaca communis. Das Gesamtüberleben scheint bisher nicht durch eine erweiterte pelvine Lymphadenektomie beeinflusst zu werden (Garcia-Perdomo, Correa-Ochoa, Contreras-Garcia, & Daneshmand, 2018).

1.5. Prognose des Prostatakarzinoms

Bei der Prognoseeinschätzung des Prostatakarzinoms können Nomogramme herangezogen werden (DGU, 2019). Insbesondere die Kattan-Nomogramme (siehe Kapitel 3.2 Anamnese und diagnostische Prognosewerkzeuge) sowie die D'Amico-Risikostratifizierung ermöglichen eine Prognoseeinschätzung nach einer aktiven Therapie bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom (D'Amico et al., 2003) (Siehe Kapitel 1.4.3.3. D'Amico-Stratifizierung).

1.6. Therapie des Prostatakarzinoms

1.6.1. Interdisziplinäre Prostatasprechstunde

Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht metastasierten Prostatakarzinom müssen über die einzelnen kurativen Therapieoptionen einschließlich der aktiven Überwachung sowie Möglichkeiten einer palliativen Therapie aufgeklärt werden. Das Ziel einer gemeinsamen individualisierten Entscheidungsfindung wurde in der 2001 etablierten und durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) geförderten interdisziplinären Prostatasprechstunde an der Charité-Universitätsmedizin Berlin verfolgt. Die interdisziplinäre Prostatasprechstunde war somit Basis und Vorbild für die 2007 etablierten DKG-Zentren. Der Patient mit bereits vollständig erörterter Diagnostik wurde von einem Urologen und einem Strahlentherapeuten gemeinsam beraten. Es sollte eine objektive Empfehlung ohne fachspezifische Interessenkonflikte resultieren. Vor dem Gespräch konnte anhand der Anamnese und den damals etablierten diagnostischen Prognosewerkzeugen (siehe Kapitel 3.2. Anamnese und diagnostische Prognosewerkzeuge) ein individualisiertes Patientenprofil erstellt werden. Dieses wurde im Verlauf des Gespräches um die Wünsche des Patienten und eventuelle Komorbiditäten ergänzt. Bei der gemeinsamen Empfehlung konnten auch mehrere Therapieansätze als erste Präferenz formuliert werden. (Schostak et al., 2004)

Die Zeitspanne der Konsultation variierte zwischen 15 und 60 Minuten und richtete sich nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten. Von 2001 bis 2013 wurden insgesamt 2500 Patienten von 17 Urologen und 10 Strahlentherapeuten beraten (Baumunk, Reunkoff, et al., 2013).

1.6.2. Radikale Prostatovesikulektomie

Die radikale Prostatovesikulektomie ist eine primäre Therapieoption des lokal begrenzten Prostatakarzinoms aller Risikogruppen und auch des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (DGU, 2019). Die Prostatektomie senkt signifikant die Häufigkeit einer Progression und die prostata-spezifische Mortalität gegenüber Watchful Waiting bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (Bill-Axelsson et al., 2018). Dabei wird die Prostata einschließlich der Samenblase und dem Blasen Hals entfernt. Resektionsgrenzen laufen entlang der Oberfläche des Apex und des Beckenbodens mit Erhalt des Schließmuskels sowie Denonvillierscher Faszie zwischen Harnblase und Darm. Das Venengeflecht des Plexus Santorini wird meist mit einer Durchstechungsligatur unterbunden (Schrader, Müller, Janssen, & Krabbe, 2019). Ziel ist eine komplette Exstirpation der Prostata mit einem tumorfreien Resektionsrand von R0 (DGU, 2019). Beim Vergleich mehrerer Studien in den EAU

Guidelines von Heidenreich et al. lässt sich ein 10-jähriges PSA-freies Überleben von 60-75% und ein 10-jähriges krebsspezifisches Überleben von 94-97% der Patienten mit organbegrenzendem Tumor nach radikaler Prostatektomie erreichen (Heidenreich, 2012). Bei entsprechendem Risikoprofil erfolgt zusätzlich eine pelvine Lymphadenektomie (siehe Kapitel 1.4.4.2. Pelvine Lymphadenektomie).

Die offene Prostatektomie erfolgt als retropubische radikale Prostatektomie (RRP) oder als perineale Prostatektomie. Weiterhin wurde die laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP) über den transperitonealen oder den extraperitonealen Weg entwickelt. Bei der roboterassistierten laparoskopischen Prostatektomie (RALP) werden die an Roboterarmen fixierten Instrumente über die gleichen Zugangswege der LRP eingeführt und vom Operateur über ein Kontrollpanel bedient.

Die drei möglichen Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie sind intraoperative Blutverluste, postoperative Harninkontinenz und Erektionsfunktionsstörungen. Weitere Nebenwirkungen sind intraoperative Verletzungen des Gastrointestinaltraktes und des Harnleiters, postoperative Lymphozelen, Leistenhernien, Anastomoseninsuffizienz und Striktur sowie kardiovaskuläre Komplikationen wie Thrombosen, Lungenembolien, Herzinfarkte.

Eine postoperative Einnahme von oralen Phosphodiesterasehemmern bei beidseitiger Nerverhaltung sollte die Potenzraten erhöhen (Montorsi et al., 2008). Nach Absetzen der Präparate wurde keine Verbesserung in Langzeiteffekten nachgewiesen (Stolzenburg et al., 2015). Für einen verringerten Blutverlust sollte bei der retropubischen radikalen Prostatektomie der arterielle Blutdruck auf 60-70mmHg gesenkt, die intraoperative Infusionstherapie restriktiv gehandhabt sowie eine Trendelburglagerung mit einer Neigung von 25-30° mit Ziel eines verringerten venösen Füllungsvolumen des periprostatistischen Plexus durchgeführt werden (Schostak et al., 2005). Bei der LRP komprimiert der intraabdominelle Gasdruck die Venen und führt somit zu einem verringerten Blutverlust (Baumunk & Schostak, 2013). Der Einfluss eines epiduralen Katheters scheint keinen Einfluss auf den Blutverlust und damit verbundene Transfusionsrate zu haben (Baumunk et al., 2014). In einer randomisierten Phase-III-Studie hatte die roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie im Gegensatz zur retropubischen radikalen Prostatektomie einen verminderten intraoperativen Blutverlust, verminderte Schmerzexazerbation innerhalb der ersten Woche und eine geringere Hospitalisierung. Ein verbessertes funktionelles (Kontinenz, Impotenz) und onkologisches Outcome war nicht zu erkennen. (Yaxley et al., 2016) Dieser Sachverhalt wurde bisher auch durch ein 24-monatiges Follow-Up bestätigt (Coughlin et al., 2018). Eine radikale

Prostatektomie sollte nur von einem erfahrenen Operateur mit mindestens 25 Eingriffen pro Jahr in einer Einrichtung von mindestens 50 Eingriffen pro Jahr und entsprechenden Ausbildungsprogramm durchgeführt werden (DGU, 2019).

Beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie kann eine adjuvante hormonablative Therapie oder eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in Kombination mit einer 24 bis 36-monatigen Hormonablation angeboten werden. Unter Aufklärung über Nutzen und Risiko kann eine adjuvante Radiotherapie von einem positiven Schnittrand (R1-Situation) bei pT2/pT3-Tumoren erfolgen. Auch bei einem pT3-Tumor mit negativem Schnittrand (R0-Situation) kann eine adjuvante Radiotherapie angeboten werden, gleichwohl der erwartete Effekt gegenüber einem positiven Schnittrand geringer ist. (DGU, 2019)

1.6.3. Perkutane Strahlentherapie

Auch die 3D-CT-konformale Bestrahlungstherapie ist eine primäre Therapieoption des lokal begrenzten Prostatakarzinoms aller Risikogruppen und des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Hierbei wird die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) verwendet. Eine aufwendige Computerberechnung der Strahlenfelder aus mehreren Richtungen ermöglicht neben der Feldbegrenzung eine variierte Strahlendosis innerhalb der Feldfläche. Eine Kombination mit einer Image-guided radiation therapy (IGRT) (bildgesteuerte Strahlentherapie) visualisiert Organbewegung, so dass eine Korrektur in Echtzeit erfolgen kann (Elliott, Nabavizadeh, Seung, Hansen, & Holland, 2018). Eine Gesamtstrahlendosis von 74 Gy bis ca. 80 Gy sollte unter Verwendung einer Standardfraktionierung erfolgen. (DGU, 2019)

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden in Akutnebenwirkungen innerhalb von 90 Tagen und Spätnebenwirkungen nach mehr als 3 Monaten postinterventionell eingeteilt. Dabei bedient man sich der CTCAE-Klassifikation (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (CTCAE, 2017). Neben häufigeren Nebenwirkungen wie Inkontinenz und Impotenz können strahlungsbedingte Komplikationen am Gastrointestinaltrakt (Zweitmalignomen, schleimigen Blutabgängen, Fisteln, Nekrosen, Perforationen Grad 4) und am Urogenitaltrakt (Dysurie, Harnverhaltung, Perforationen, Fisteln, hämorrhagische Zystitis mit verminderter Blasenkapazität Grad 4) erfolgen (Nam et al., 2014).

Eine moderate hypofraktionierte perkutane Strahlentherapie mit höherer Einzeldosis und geringerer Gesamtdosis ist trotz zahlreicher abgeschlossener Phase-III-Studien bei zu kurzer Nachbeobachtungszeit nicht abschließend geklärt. Sie sollte bei Erwägung in moderner

Technik (IMRT + IGRT), dem Fraktionierungsschema der Phase-III-Studien mit Nichtunterlegenheiten in Effektivität und Spätfolgen durchgeführt werden. Patienten müssen über eventuelle urogenitale Spättoxizität aufgeklärt werden. (DGU, 2019). Während die konventionelle Strahlentherapie bis zu 9 Wochen benötigt, würde die Gesamtstrahlendosis bei einer moderaten Hypofraktionierung (2,4-4 Gy) in 4-5 Wochen und die extreme Hypofraktionierung (6,5-10 Gy) in nur 1 bis 2 Wochen erreicht werden (Cabrera & Lee, 2013). Eine hypofraktionierte Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflussgebiete und als adjuvante Radiation (siehe 1.6.2. Radikale Prostatektomie) und Salvage-Radiation nach einem Rezidiv nach einer Prostatektomie ist kontrollierten Studien vorbehalten (DGU, 2019).

Eine neoadjuvante hormonablative Therapie sollte nicht durchgeführt werden. Hingegen ergaben randomisierte klinische Phase-III-Studien einen Vorteil im Gesamtüberleben mit einer kombinierten adjuvanten hormonablativen Therapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit mittlerem Risikoprofil mit 4 bis 6 Monaten und hohem Risikoprofil mit 24 bis 36 Monaten Therapiedauer. Auch beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom sollte eine kombinierte adjuvante hormonablative Therapie mit 24 favorisiert 36 Monaten durchgeführt werden (DGU, 2019; EAU-Guidelines, 2019).

1.6.4. Brachytherapie

In der Brachytherapie wird die low-dose-rate (LDR) von der high-dose-rate (HDR) unterschieden. Bei der LDR werden radioaktive Implantate mit Jod-125 mit 145 Gy oder Palladium-103 mit 125 Gy (sog. „Seeds“) über ein perineales Template langfristig mit niedriger Dosis gezielt mit einem Software-gestützten Implantationsplan in die Prostata eingeführt. Eine Ablage erfolgt unter kombinierter radiologisch-sonographischer Darstellung oder alleiniger transrektaler Ultraschallkontrolle. Eine frühere operative retropubische Einlage ist obsolet. Bei der HDR werden unter transrektaler sonographischer Kontrolle perineal Hohlnadeln in die Prostata platziert. In der sogenannten „Afterloading-Therapie“ werden ferngesteuert Strahlungsquellen aus Iridium über diese Hohlnadeln eingeführt. Eine Gesamtdosis von 30 Gy wird fraktioniert appliziert. Anschließend werden die Hohlnadeln wieder entfernt. Nachfolgend wird mittels einer perkutanen Strahlentherapie mit 40 – 50 Gy die Strahlendosis aufgesättigt. (DGU, 2019; Knipper & Graefen, 2019)

Die LDR- Monotherapie ist dabei eine primäre Behandlungstherapie bei lokal begrenztem Tumor mit niedrigem Risikoprofil nach D'Amico. Durch heterogene Studienlage kann bisher keine konsensfähige Empfehlung für Tumore mit mittlerem Risikoprofil gegeben werden.

Prostatakarzinome mit hohem Risiko sollten keine LDR-Monotherapie erhalten. Eine Kombination mit perkutaner Strahlentherapie und Androgendeprivation beim hohen Risikoprofil sollte kontrollierten Studien vorbehalten werden. (DGU, 2019)

Die Nebenwirkungen der Brachytherapie werden auch in akute Nebenwirkungen wie Harnverhaltung, Blutung, Urge-Inkontinenz und Spätfolgen wie Potenzstörung, Proktitis, Inkontinenz, Urethrastriktur eingeteilt. Auch hier bedient man sich der CTCAE-Klassifikation (CTCAE, 2017). Ein direkter Vergleich ergab eine verminderte Grad-I-Toxizität (Dysurie, Pollakisurie, imperativer Harndrang) zugunsten der LDR-Monotherapie gegenüber der HDR-Monotherapie (Grills et al., 2004; Vargas et al., 2005).

Die HDR-Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Radiatio ist eine primäre Therapieoption des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit mittlerem und hohem Risikoprofil. Die Bedeutung einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist bisher nicht geklärt. Karzinome mit niedrigen Risikoprofilen sollten kontrollierten Studien vorbehalten sein. (DGU, 2019)

1.6.5. Active Surveillance

Die Active Surveillance stellt eine weitere Standardtherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom dar. Das maßgebende Ziel der aktiven Überwachung ist eine aktive Behandlung zum individuell besten Zeitpunkt. In der Phase der Überwachung wird der Krebs engmaschig beobachtet, jedoch nicht aktiv behandelt. Dadurch entstehen weniger beziehungsweise andere Nebenwirkungen (z.B. psychische Belastung, Biopsie-nebenwirkungen usw.) als bei einer Standardtherapie. Zeigt sich im Rahmen der Verlaufskontrolle eine aggressivere Entwicklung des Karzinoms, wird diese Strategie verlassen und eine aktive Therapie angeraten. Einer vorschnellen Übertherapie eines nicht akut lebensbedrohlichen Prostatakarzinoms wird somit entgegen gewirkt und die Möglichkeit einer rechtzeitigen, kurativen Therapie trotzdem aufrechterhalten. Voraussetzung für die Active Surveillance Strategie sind laut S3-Leitlinien ein klinisches Stadium von cT1c oder cT2a, Gleason-Score von ≤ 6 , PSA-Wert $\leq 10\text{ng/ml}$, Tumor in ≤ 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen und $\leq 50\%$ Tumor pro Stanze. Eine Kontrolle erfolgt in den ersten beiden Jahren durch dreimonatigen Abstand einer PSA-Bestimmung und einer digital- rektalen Untersuchung. Bei stabilem PSA-Wert sollte dann alle sechs Monate kontrolliert werden. Bei initialer mpMRT mit systematischer und gezielter Biopsie vor aktiver Überwachung erfolgt nach 12 Monaten eine erneute mpMRT mit systematischer und Kontrollbiopsie. Ohne initialer mpMRT sollte bereits nach 6 Monaten

eine erneute mpMRT mit systematischer und Kontrollbiopsie erfolgen. Anschließend sollte in den ersten drei Jahren alle 12 bis 18 Monate und dann alle drei Jahre eine Re-Biopsie erfolgen. (DGU, 2019)

Die Strategie muss abgebrochen werden, falls

- der Patient dies wünscht
- sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt
- bei den oben genannten Einschlusskriterien eine oder mehrere Kriterien nicht mehr erfüllt sind (DGU, 2019)

Der Patient sollte über die Gefahr einer Progression bei eingeschränktem, individualisiertem Tumorprofil informiert werden. Insbesondere die oben genannten Schwächen des PSA-Wertes, der Biopsie-Entnahme sowie der histologischen pathologischen Befundung der Biopsien müssen dem Patienten mitgeteilt werden. Eine Untertherapie könnte die Folge sein. Gleichwohl führte die Einführung der mpMRT-Fusionsbiopsien zu einer verbesserten Risikoeinschätzung mit Disqualifikation von Tumoren, welche für die Active Surveillance nicht geeignet sind (Radtke et al., 2016). (1.4.4.1. Prostata-Biopsie)

1.6.6. Andere interventionelle Verfahren

Bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko nach D'Amico stehen als wirksame Standardtherapie die radikale Prostatektomie und die Strahlentherapie mit den oben genannten Nebenwirkungen zur Verfügung. Die Aktive Überwachung birgt das Risiko einer nicht kurativ behandelbaren Progression (Hamdy et al., 2016). Die fragliche Unsicherheit der Aktiven Überwachung und die Übertherapie der Standardtherapien führen zur Suche nach weniger invasiven alternativen Behandlungen. Die fokale Therapie soll die tumortragende Prostataregion behandeln. Damit kann eine subtotale Therapie, Hemitherapie bis hin zur hochfokalen Therapie nur der tumortragenden Region selbst gemeint sein. Ein Kritikpunkt der fokalen Therapie besteht in der Tatsache, dass das Prostatakarzinom häufig multifokal mit einer Heterogenität der Tumorherde auftritt (Tolkach & Kristiansen, 2018). Allerdings könnte das Progressions- und Metastasierungsrisiko innerhalb der multifokalen Herde von einzelnen relevanten Tumorherden (sog. Index Tumoren) abhängen (Ganzer, 2020). Insbesondere die Detektion von klinisch relevanten Prostatakarzinomherden durch die multiparametrische MRT könnte zur Verbreitung der fokalen Therapie führen (Schostak, 2019)

1.6.6.1. Photodynamische Therapie (PDT)

Eine randomisierte Phase-III-Studie von Azzouzi et al. verglich die Aktive Überwachung mit der photodynamischen Therapie mit Padeliporfin bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko. Nach 24 Monaten hatten 28% der Patienten mit photodynamischer Therapie und 58% der Patienten mit aktiver Überwachung eine Progression. Auch die Zeitspanne bis zur Progression sowie das negative Ergebnis einer Prostatastanzbiopsie nach 24 Monaten sprachen zugunsten der photodynamischen Therapie. Die meisten Grad 3-4 Nebenwirkungen der photodynamischen Therapie waren Prostatitis (2%), akuter Harnverhalt (1%) und erektile Dysfunktion (1%). (Azzouzi et al., 2017)

Bei der photodynamischen Therapie werden photoaktive Substanzen intravenös appliziert und am Zielorgan selektiv durch Licht eines bestimmten Wellenlängenbereichs aktiviert. In Abhängigkeit des Photosensibilators werden Hydroxylradikale, Superoxide und Singulett-Sauerstoffmoleküle freigesetzt. Es werden gewebeanreichernde Photosensibilatoren (z.B. 5-ALA, Photofrin) von gefäßagierenden Photosensibilatoren (z.B. LuTex, Padeliporfin, Handelsname TOOKAD) unterschieden. Die Lichtfasern werden durch ein perineales Template positioniert. (Baskaran, Lee, & Yang, 2018; Baumunk, Blana, et al., 2013)

1.6.6.2. Hochintensivierter fokussierter Ultraschall (HIFU)

Der hochintensivierte fokussierte Ultraschall als gezielte, hochenergetische Bündelung von Schallwellen sorgt für Zerstörung des Zielgewebes. Neben den gebündelten hochenergetischen Ultraschallwellen stellt der rektale Schallkopf die Prostata in Echtzeit-B-Modus dar. Diese Zerstörung erfolgt durch direkten thermischen Effekt. Zusätzlich resultiert aus implodierenden Gasbläschen ein mechanischer Effekt. Limitierender Faktor sind ausgeprägte Verkalkungen mit einem a.-p.-Durchmesser von > 28mm (Baumunk, Blana, et al., 2013). Zumeist erfolgt der diagnostische Work-Flow mittels mpMRT und anschließender gezielter fusionierter Biopsie mit zusätzlicher Mapping-, beziehungsweise Random-Biopsie. Eine intraoperative Therapiekontrolle ist durch Sonablate 500 sowie Focal One mit kontrastmittelgestütztem Ultraschall und Fusion der mpMRT-Bilder möglich (Ganzer et al., 2017). In einer prospektiven multizentrischen Studie wurden bei einem medianen Follow-Up von 56 Monaten 625 Patienten nach fokaler HIFU ausgewertet. Es wurden postoperativ PSA-Kontrollen und MRT-Untersuchungen durchgeführt. Biopsien erfolgten nur bei suspekter PSA-Kinetik oder auffälligem MRT-Befund. Die „failure free survival“ (FFS) wurde als Vermeidung einer lokalen Salvage-Prostatektomie/Radiation und systemischen Therapie und Fehlen von Metastasen und krebsspezifischer Mortalität definiert und betrug 88% nach 5

Jahren. Nach Kaplan-Meier-Schätzungen konnte nach 5 Jahren die FFS mit 96% den Low-Risk-, mit 88% den Intermediate-Risk- und mit 84% den High-Risk-Patienten zugeordnet werden. Es gab keine prostataspezifische Mortalität, jedoch 44 Patienten mit einer Salvage-Therapie und 10 Patienten mit Metastasen. 121 Patienten bekamen eine weitere fokale HIFU-Therapie und 222 Patienten eine Prostatastanzbiopsie mit einem Rezidivnachweis von 18%. In den ersten 6 Monaten hatten 8,5% der Patienten einen Harnwegsinfekt und 9,6% der Patienten mussten sich einer endoskopischen Intervention unterziehen. Nach drei Jahren erreichten 98% der Patienten wieder eine Kontinenz. (Guillaumier et al., 2018; Schindele & Schostak, 2019)

Eine weitere prospektive multizentrische Phase-II-Studie durch die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) ermittelte nach einer Hemiablation der Prostata bei 49 Patienten eine PSA-Reduktion von 6,2 ng/ml auf 1,9ng/ml nach 12 Monaten. Dabei konnte bei 21 von 30 Patienten die bestehende Potenz erhalten bleiben. Inkontinenz, Verschlechterung der Lebensqualität und Depressionen waren nicht zu vermerken. Die postoperative mp-MRT-Kontrolle hatte nur eine 25% Sensitivität bei bioptisch-gesichertem signifikantem Tumor. Nach 12 Monaten hatten 26,5% der Patienten weiterhin Prostatakrebs und 8,2% der Patienten einen klinisch signifikanten Prostatakrebs. Im Fazit kann die postoperative mp-MRT allein die postoperative Prostatabiopsie nicht ersetzen (Ganzer et al., 2018).

1.6.6.3. Kryotherapie

Bei der Kryotherapie werden 17 G-Nadeln transperineal in die Prostata gestochen und durch eine Expansion von hochkomprimiertem Argon gekühlt. Steuerung und Kontrolle erfolgen mittels Echtzeit-TRUS und Temperaturmessung. Der größte Effekt soll durch zwei Gefrierzyklen mit jeweils 10- minütigem Frieren und anschließendem passiven Tauen erzielt werden (Rees, Patel, MacDonagh, & Persad, 2004). Eine Studie mit einer Fallzahl von 380 Patienten von Roberts et al. wies nach Kryotherapie der ganzen Prostata nach 12 Monaten erektile Dysfunktion (20,1 %), höhergradige Inkontinenz (9,8%) und obstruktive Symptome (28,7%) auf (Roberts et al., 2011).

1.6.6.4. Fokale Lasertherapie (FLA)

Bei der fokalen Lasertherapie wird Energie in Form von Hitze vom Zielgebiet absorbiert. Im Zielvolumen entstehen Koagulationsnekrosen. Die Laserfasern werden wieder über ein perineales Template eingeführt. In einer Phase-I-Studie erfolgte bei einem kleinen

Patientenkollektiv von 12 Patienten mit lokalisiertem stanzbiologisch-gesicherten Prostatakarzinom eine fusionierte MRT- 3-D-TRUS-gestützte Lasertherapie. Nach Kontrollbiopsien von 3 und 6 Monaten hatten 50% keinen Residualtumor, 17% auf dem kontralateralen Lappen und 33% auf der Ablationszone einen Karzinomnachweis. (Lindner et al., 2009).

In den aktuellen S3-Leitlinien werden die einzelnen interventionellen Therapien mit HIFU und allgemein fokalen Therapien beim lokal begrenzten Prostatakarzinom genannt. Sie sollen aber nur im Rahmen von prospektiven Studien angewandt werden, weil bisher keine validen Langzeitergebnisse existieren und methodische Schwächen in den aktuellen Studien bestehen. (DGU, 2019)

1.6.7. Nichtkurativ intendierte palliative Strategien (Watchful Waiting, Androgen-deprivation)

Patienten mit einem lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom sollten über nichtkurativ intendierte palliative Strategien beraten werden, sofern eine kurative Therapie nicht infrage kommt. Ausschlaggebend sind die Patientenpräferenz und die eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter und Komorbiditäten. Bei gemeinsamer Entscheidung von Arzt und Patienten gegen eine kurative Therapie, sollte der Patient über eine Watchful Waiting Strategie und sofortige hormonablativ Therapie informiert werden. Eine Watchful Waiting Strategie wird bei Symptomatik und/oder Progression beendet und anschließend palliativ behandelt. Im Vergleich dazu verlängert eine sofortige hormonablativ Therapie mit den verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen ein progressionsfreies Überleben. Das Gesamtüberleben ist bei uneinheitlicher Datenlage ungeklärt. (DGU, 2019)

In den EAU-Guidelines wird hingegen eine Watchful Waiting Strategie bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom bei einem asymptomatischen Patienten mit einer Lebenserwartung unter 10 Jahren im Vergleich zur Androgendeprivation favorisiert. Bei einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom sollte eine Androgendeprivation-Monotherapie nur bei einer PSA-Verdopplungszeit <12 Monate oder einem PSA-Spiegel >50ng/ml oder einem schlecht differenzierten Tumor erfolgen. Bei symptomatisch lokal begrenztem oder fortgeschrittenem Prostatakarzinom sowie asymptomatischer und symptomatischer Fernmetastasierung sollte eine Androgendeprivation erfolgen. (EAU-Guidelines, 2019)

2. Ziele und Fragestellung der Dissertation

1. Wie kann eine Unter- und Übertherapie vermieden werden?

Es stehen zahlreiche Parameter zur Verfügung, um die individuelle Prognose eines Prostatakrebspatienten zu beurteilen. Viele dieser Parameter sind sehr gut validiert und kommen zum Beispiel in Nomogrammen zur Anwendung. Folgende Verbesserungen an diagnostischen Hilfsmitteln sind in diesem Zusammenhang zu erwähnen:

- Die bildgebenden Verfahren insbesondere mpMRT der Prostata mit standardisierter Auswertung durch die PI-RADS V2.1 Klassifikation sowie anschließender MRT-gestützter Punktion bei suspektem Befund
- Die modifizierte histopathologische Gleason-Score-Auswertung von 2005
- Die Weiterentwicklung von neuen und bestehenden Therapieverfahren. Neben den Standardverfahren der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie mit den oben genannten Nebenwirkungen und der aktiven Überwachung mit Gefahr einer Tumorprogression, werden fokale Therapien weiterentwickelt.

Leider ist es uns bisher dennoch nicht möglich eine konkrete Prädiktion des individuellen Schicksals eines einzelnen Betroffenen zu erstellen. Insofern ist er als Laie oft gezwungen, auf der Basis von subjektiven Eindrücken, Lebensentscheidungen zu treffen.

2. Wie kann der Patient bei der Therapiewahl neutral unterstützt werden?

Der Patient sollte über alle ihm und seinem Tumor zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten neutral aufgeklärt werden. Grundvoraussetzungen sind:

- Multidisziplinäre Beratung statt Hervorheben des individuellen Leistung-Spektrums eines einzelnen Experten
- Leitlinienkonforme Umsetzung der Therapieempfehlungen
- Partizipative Entscheidungsfindung
- Anbieten von EDV-gestützten Programmen zur Entscheidungshilfe

3. Welche Rolle kann die interdisziplinäre, individualisierte Beratung bei der Therapie-Entscheidung spielen?

Goldstandard ist die individualisierte Therapie des spezifischen Krankheitsprofils.

- Zum damaligen Zeitpunkt war die interdisziplinäre Prostatasprechstunde der beste Ansatz einer individualisierten Therapie mit dem Versuch, Progressionsrisiko, Lebenserwartung und Komorbiditäten sowie Patientenpräferenz zu berücksichtigen

Die Dissertation soll die Therapieempfehlungen mit den heutigen Leitlinien als Qualitätsstandard vergleichen und Rückschlüsse auf die damalige Qualität ziehen.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientenakquirierung und Katalogisierung

Ausgewertet wurde ein Patientenkollektiv aus den Jahrgängen 2003 und 2004. Die Beratung erfolgte aufgrund der Diagnose Prostatakarzinom, die im Rahmen der interdisziplinären Sprechstunde der Charité Campus Benjamin Franklin gestellt wurde. Diese interdisziplinäre Prostatasprechstunde wurde als DKH-Projekt von 2001 bis 2004 gefördert und war somit Basis und Vorbild für die 2007 etablierten DKG-Zentren. Über alle verfügbaren Medien wie Fernsehen, Radio, Bücher, Zeitungen, Internet und Selbsthilfegruppen wurde sich an Patienten mit Prostatakarzinom und deren Familien gerichtet (Schostak et al., 2004). Überweisungen kamen von den niedergelassenen Urologen oder der eigenen ambulanten Poliklinik. Die Beratung erfolgte gemeinsam von jeweils einem erfahrenen Urologen und Strahlentherapeuten mit Facharztstandard bei zumeist vollständig zur Verfügung stehender Diagnostik (siehe 1.8.1. Interdisziplinäre Prostatasprechstunde). Insgesamt konnten in den Jahrgängen 2003 und 2004 Daten von 280 Patienten erfasst werden. Zum Zeitpunkt der interdisziplinären Beratung wurden verschiedene epidemiologische Parameter ermittelt und in der Patientenakte katalogisiert. Parameter mit einem hohen Aussagewert wurden in eine standardisierte Datenbank (Microsoft Access) übertragen (*Abbildung 3*).

The screenshot shows a medical history form titled "Anamnese" with the following sections and fields:

- Personal Data:** ANamid (576), Patid (0), Nachname, Vorname, Geburtsdatum, Klinisches Stadium.
- Diagnosis:** Datum der PCA Erstdignose, Dauer in Tagen, Pathologisches Stadium (k.A.).
- Diagnosis Details:** Diagnosenanlaß (ja/nein), PSA-Erhöhung, susp. Plapation, TUR, Symptome, Datum PSA-Bestimmung, Datum der Stanzbiopsie, Histo-Typ (99), Grad (99), Gleason Score, nB, Gleason diff. (Fehlt).
- Physical Exam:** Skelettszintigramm (Datum, Befund: keine Angaben), Vor-OP's (99 JA/Nein) for Abdomen, Kl. Becken, andere; Begleiterkrankungen (99 JA/Nein) for Herz, Lunge, Diabetes, zerebral, Behinderung; Medikamente (99 JA/Nein) for Herz, ASS, Marcumar.
- Sexual Function:** Erektion (keine Angaben), Potenz wichtig (99).
- Family History:** Kattan (RPX: 101, RTX: 101), Partin (2001-2007) (begrenzt: 101, extra: 101, Samen: 101, Lymphkn: 101), Charlson (99), D'Amico (0), Alter bei Beratung.
- Statistical Data:** Statistische Lebenserwartung in Jahren (0), gruppiert (0).
- Recommendations (Empfehlung):** RPX (0), RTX (0), Seeds (0), HIFU (0), Hormontherapie (0), Active Sur. (0), Watchful Wait (0), Sonstiges (0). Includes options for nerve-sparing (Ohne/ mit Nerverhalt) and lymph node dissection (ohne/ mit LA).
- Consultants:** Beratender Urologe (unbekannt), Beratender Strahlentherapeut (unbekannt), Anzahl Optionen (0).
- Buttons:** Speichern, Abbruch mit ESC-Taste.

Abbildung 3: Standardisierte Datenbank von Microsoft Access

3.2. Anamnese und diagnostische Prognosewerkzeuge

Erhoben wurden das Alter des Patienten, das Datum der Diagnosestellung, das Datum der interdisziplinären Prostatakrebsprechstunde sowie die entsprechend dazwischen liegende Zeitspanne. Es wurden die folgenden klinischen Parameter erhoben: PSA-Serumwerterhöhung, Ergebnis der digital-rektalen Untersuchung sowie das Ergebnis der ambulanten Prostatastanzbiopsie bzw. das histopathologische Ergebnis einer durchgeführten TUR-P. Weiterhin wurden die Anzahl, die Lokalisation und der Gleason-Score der positiven Stanzbiopsien erfasst sowie das Prostatavolumen. Außerdem wurden, sofern vorhanden, die Befunde eines Skelettszintigramms dokumentiert und als „ohne pathologischen Befund“, „suspekter Befund“, „sichere Metastasen“ oder „keine Angaben“ klassifiziert. Weiterhin wurden wesentliche Komorbiditäten erfasst. Besonderes Augenmerk wurde auf die Organsysteme Herz-Kreislauf, Lunge und zentrales Nervensystem gelegt. Ebenso wurden Erkrankungen wie Diabetes mellitus sowie körperliche und geistige Einschränkungen erfasst. Von besonderem Interesse in Hinblick auf die Vormedikation war die Einnahme von Acetylsalicylsäure, Phenprocoumon sowie herz- und blutdruckwirksamen Medikamenten.

Eventuelle Voroperationen wurden dokumentiert und in die Kategorien „Abdomen“, „Becken“ und „andere Operationsgebiete“ unterteilt.

Es erfolgte die Dokumentation der aktuellen erektilen Funktion. Die Erektionsfähigkeit wurde in „impotent“, „vermindert“, „erhalten“ und „keine Angaben“ eingestuft. Die Wichtigkeit des Potenserhalts für den Patienten wurde ebenfalls erfragt („wichtig“, „nicht wichtig“, „unbekannt“).

Die Risikogruppen wurden nach D'Amico-Klassifikation stratifiziert (siehe Kapitel 1.6. Staging).

Die Partin-Tabellen erlauben eine individuelle Risikoabschätzung über die prozentuale Wahrscheinlichkeit eines organbegrenzten Tumorwachstums, eines potentiell organüberschreitenden Wachstums, einer Samenblaseninfiltration sowie einer Lymphknotenmetastasierung (siehe **Tabelle 5**). Grundlage der Partin-Tabelle war ein Patientenkollektiv mit 5079 Patienten aus dem Jahr 1994 bis 2000 mit lokal begrenztem Prostatakrebs, die eine radikale Prostatektomie ohne neoadjuvante Radiatio oder Hormontherapie erhielten (Partin et al., 2001). Die Partin-Tabellen erhielten zwei Updates mit Patientenkollektiven aus dem Jahr 2000 bis 2005 sowie 2006 bis 2011, die zum Zeitpunkt des Patientenkollektives noch nicht existierten (Eifler et al., 2013; Makarov et al., 2007).

TABLE I. Clinical Stage T1c (nonpalpable, PSA elevated)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	95 (89-99)	90 (88-93)	79 (74-85)	71 (62-79)	66 (54-76)
	Extraprostatic extension	5 (1-11)	9 (7-12)	17 (13-23)	25 (18-34)	28 (20-38)
	Seminal vesicle (+)	—	0 (0-1)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-10)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-4)
2.6-4.0	Organ confined	92 (82-98)	84 (81-86)	68 (62-74)	58 (48-67)	52 (41-63)
	Extraprostatic extension	8 (2-18)	15 (13-18)	27 (22-33)	37 (29-46)	40 (31-50)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	4 (2-7)	4 (1-7)	6 (3-12)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-4)
4.1-6.0	Organ confined	90 (78-98)	80 (78-83)	63 (58-68)	52 (43-60)	46 (36-56)
	Extraprostatic extension	10 (2-22)	19 (16-21)	32 (27-36)	42 (35-50)	45 (36-54)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-6)	5 (3-9)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-6)
6.1-10.0	Organ confined	87 (73-97)	75 (72-77)	54 (49-59)	43 (35-51)	37 (28-46)
	Extraprostatic extension	13 (3-27)	23 (21-25)	36 (32-40)	47 (40-54)	48 (39-57)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (2-3)	8 (6-11)	8 (4-12)	13 (8-19)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (1-5)
>10.0	Organ confined	80 (61-95)	62 (58-64)	37 (32-42)	27 (21-34)	22 (16-30)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	33 (30-36)	43 (38-48)	51 (44-59)	50 (42-59)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	8 (5-11)	10 (5-17)	11 (5-18)

KEY: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE II. Clinical Stage T2a (palpable <1/2 of one lobe)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	91 (79-98)	81 (77-85)	64 (56-71)	53 (43-63)	47 (35-59)
	Extraprostatic extension	9 (2-21)	17 (13-21)	29 (23-36)	40 (30-49)	42 (32-53)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-2)	5 (1-9)	4 (1-9)	7 (2-16)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-5)	3 (0-8)	3 (0-9)
2.6-4.0	Organ confined	85 (69-96)	71 (66-75)	50 (43-57)	39 (30-48)	33 (24-44)
	Extraprostatic extension	15 (4-31)	27 (23-31)	41 (35-48)	52 (43-61)	53 (44-63)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (3-12)	6 (2-12)	10 (4-18)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-4)	2 (0-6)	3 (0-8)
4.1-6.0	Organ confined	81 (63-95)	66 (62-70)	44 (39-50)	33 (25-41)	28 (20-37)
	Extraprostatic extension	19 (5-37)	32 (28-36)	46 (40-52)	56 (48-64)	58 (49-66)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (1-2)	5 (3-8)	5 (2-8)	8 (4-13)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (2-7)	6 (3-11)	6 (2-12)
6.1-10.0	Organ confined	76 (56-94)	58 (54-61)	35 (30-40)	25 (19-32)	21 (15-28)
	Extraprostatic extension	24 (6-44)	37 (34-41)	49 (43-54)	58 (51-66)	57 (48-65)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	13 (9-18)	11 (6-17)	17 (11-26)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (2-6)	5 (2-8)	5 (2-10)
>10.0	Organ confined	65 (45-89)	42 (38-46)	20 (17-24)	14 (10-18)	11 (7-15)
	Extraprostatic extension	35 (11-57)	47 (43-52)	49 (43-55)	55 (46-64)	52 (41-62)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (4-8)	16 (11-22)	13 (7-20)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	4 (3-7)	14 (9-21)	18 (10-27)	17 (9-29)

KEY: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE III. Clinical Stage T2b (palpable >1/2 of one lobe, not on both lobes)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	88 (73-97)	75 (69-81)	54 (46-63)	43 (33-54)	37 (26-49)
	Extraprostatic extension	12 (3-27)	22 (17-28)	35 (28-43)	45 (35-56)	46 (35-58)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (0-3)	6 (2-12)	5 (1-11)	9 (2-20)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (0-10)	6 (0-14)	6 (0-16)
2.6-4.0	Organ confined	80 (61-95)	63 (57-69)	41 (33-48)	30 (22-39)	25 (17-34)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	34 (28-40)	47 (40-55)	57 (47-67)	57 (46-68)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	9 (4-15)	7 (3-14)	12 (5-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (0-8)	4 (0-12)	5 (0-14)
4.1-6.0	Organ confined	75 (55-93)	57 (52-63)	35 (29-40)	25 (18-32)	21 (14-29)
	Extraprostatic extension	25 (7-45)	39 (33-44)	51 (44-57)	60 (50-68)	59 (49-69)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (4-11)	5 (3-9)	9 (4-16)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	7 (4-13)	10 (5-18)	10 (4-20)
6.1-10.0	Organ confined	69 (47-91)	49 (43-54)	26 (22-31)	19 (14-25)	15 (10-21)
	Extraprostatic extension	31 (9-53)	44 (39-49)	52 (46-58)	60 (52-68)	57 (48-67)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (3-8)	16 (10-22)	13 (7-20)	19 (11-29)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	6 (4-10)	8 (5-14)	8 (4-16)
>10.0	Organ confined	57 (35-86)	33 (28-38)	14 (11-17)	9 (6-13)	7 (4-10)
	Extraprostatic extension	43 (14-65)	52 (46-56)	47 (40-53)	50 (40-60)	46 (36-59)
	Seminal vesicle (+)	—	8 (5-11)	17 (12-24)	13 (8-21)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	8 (5-12)	22 (15-30)	27 (16-39)	27 (14-40)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE IV. Clinical Stage T2c (palpable on both lobes)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	86 (71-97)	73 (63-81)	51 (38-63)	39 (26-54)	34 (21-48)
	Extraprostatic extension	14 (3-29)	24 (17-33)	36 (26-48)	45 (32-59)	47 (33-61)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-4)	5 (1-13)	5 (1-12)	8 (2-19)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	6 (0-18)	9 (0-26)	10 (0-27)
2.6-4.0	Organ confined	78 (58-94)	61 (50-70)	38 (27-50)	27 (18-40)	23 (14-34)
	Extraprostatic extension	22 (6-42)	36 (27-45)	48 (37-59)	57 (44-70)	57 (44-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-5)	8 (2-17)	6 (2-16)	10 (3-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	5 (0-15)	7 (0-21)	8 (0-22)
4.1-6.0	Organ confined	73 (52-93)	55 (44-64)	31 (23-41)	21 (14-31)	18 (11-28)
	Extraprostatic extension	27 (7-48)	40 (32-50)	50 (40-60)	57 (43-68)	57 (43-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	6 (2-11)	4 (1-10)	7 (2-15)
	Lymph node (+)	—	3 (1-7)	12 (5-23)	16 (6-32)	16 (6-33)
6.1-10.0	Organ confined	67 (45-91)	46 (36-56)	24 (17-32)	16 (10-24)	13 (8-20)
	Extraprostatic extension	33 (9-55)	46 (37-55)	52 (42-61)	58 (46-69)	56 (43-69)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (2-9)	13 (6-23)	11 (4-21)	16 (6-29)
	Lymph node (+)	—	3 (1-6)	10 (5-18)	13 (6-25)	13 (5-26)
>10.0	Organ confined	54 (32-85)	30 (21-38)	11 (7-17)	7 (4-12)	6 (3-10)
	Extraprostatic extension	46 (15-68)	51 (42-60)	42 (30-55)	43 (29-59)	41 (27-57)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (2-12)	13 (6-24)	10 (3-20)	15 (5-28)
	Lymph node (+)	—	13 (6-22)	33 (18-49)	38 (20-58)	38 (20-59)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

Eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines 60-monatigen progressionsfreien Überlebens wurde sowohl präoperativ vor der radikalen Prostatektomie als auch prätherapeutisch vor 3D-konformaler Strahlentherapie anhand des Kattan-Nomogramms erstellt. Für die Berechnung eines aufsummierten Gesamt-Punktwertes vor radikaler Prostatektomie wurden die Parameter PSA-Wert bei Diagnosestellung, klinisches Stadium des Prostatakarzinoms sowie der Gleason-Score der Biopsie zugrunde gelegt. Der Gesamtpunktwert konnte wiederum in eine prozentuale 60-monatige progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit übertragen werden. **Abbildung 4** zeigt das präoperative Nomogramm vor radikaler Prostatektomie.

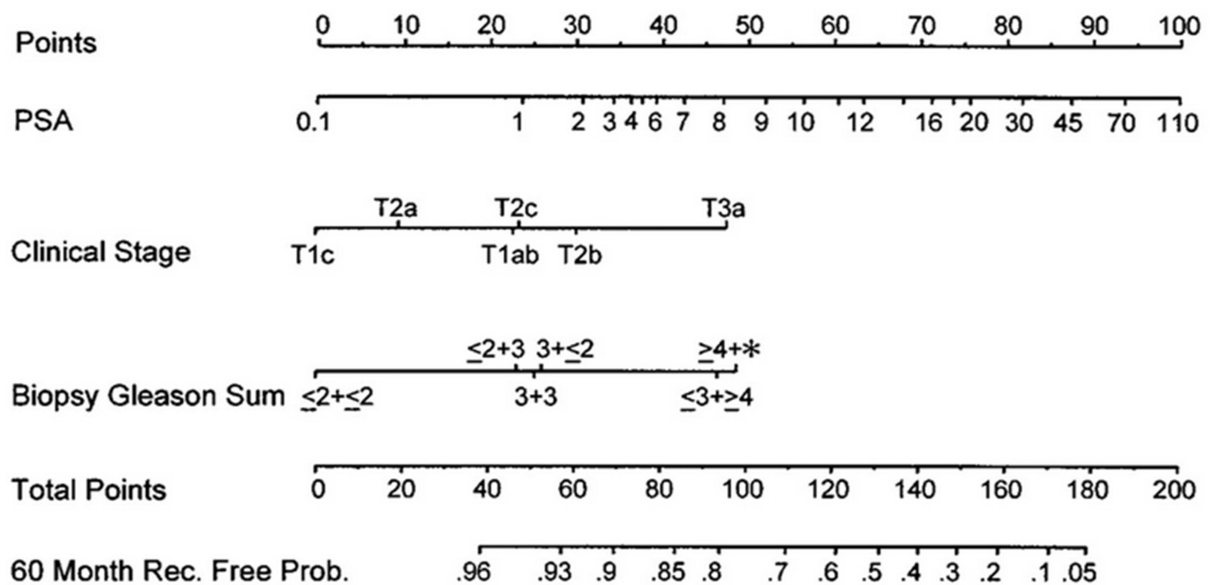


Abbildung 4: Präoperatives Nomogramm vor radikaler Prostatektomie, (Kattan, Eastham, Stapleton, Wheeler, & Scardino, 1998)

Validiert wurde das KATTAN-Nomogramm an 983 Patienten nach radikaler Prostatektomie mit einer Genauigkeit des Vorhersagewertes von 0,74, wobei das Rezidiv/Therapie-Versagen als $\text{PSA} \geq 0,4 \text{ ng/ml}$ definiert wurde (Kattan et al., 1998).

Für die Berechnung des Gesamt-Punktwertes vor 3D-konformaler Strahlentherapie wurden die Parameter PSA-Wert vor Behandlung, klinisches Stadium, Gleason-Score vor Biopsie, geplante Strahlendosis in Gray und eine Aussage über die Notwendigkeit einer Androgendeprivation herangezogen. Das prätherapeutische Nomogramm vor Bestrahlung ist in **Abbildung 5** dargestellt. Als Rezidiv/Therapieversagen wurden drei konsekutive PSA-Anstiege nach dem Astro-Konsens definiert und an 1042 Patienten nach 3D-konformaler Bestrahlung validiert (Kattan et al., 2000). Zum Zeitpunkt der Datenübertragung in die standardisierte Datenbank wurden nach dem Astro-Konsens Rezidive definiert, die heute

durch die „Phoenix-Kriterien“ ersetzt wurden. (siehe Kapitel 1.5.2. Prostataspezifisches Antigen (PSA))

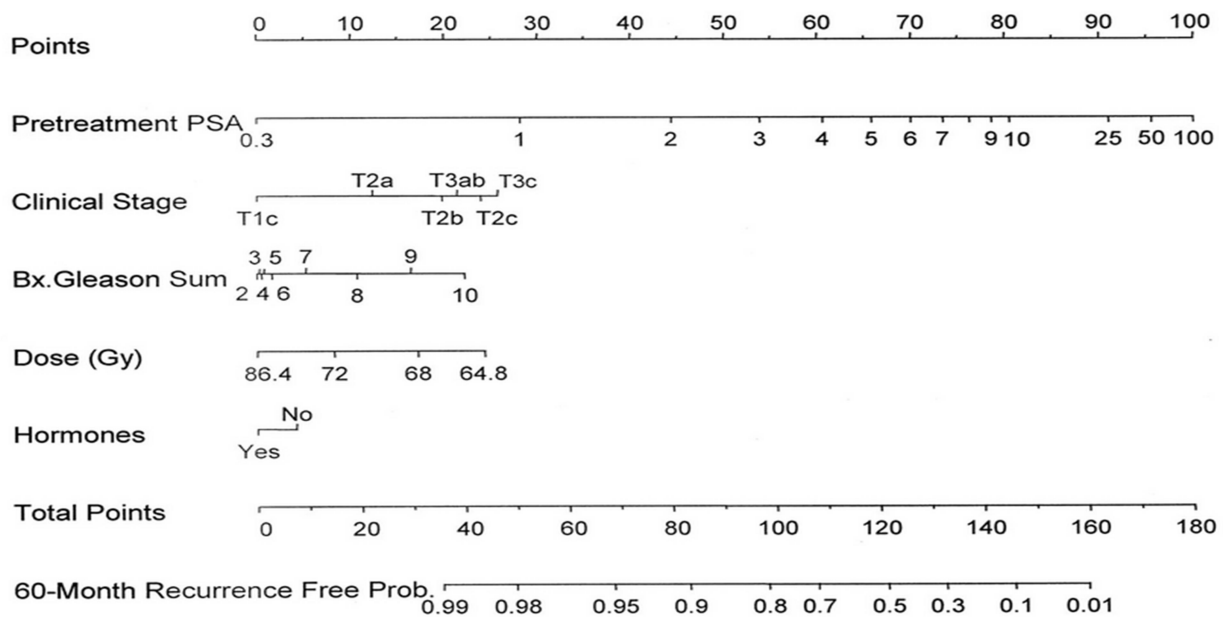


Abbildung 5: Prätherapeutisches Nomogramm vor 3D-konformaler Strahlentherapie, (Kattan et al., 2000)

Weiterhin wurde durch den Charlson-Komorbiditäts-Score die konkurrierende Mortalität (Wahrscheinlichkeit an einer anderen Ursache als der Grunderkrankung Prostatakrebs zu versterben) prognostiziert. Eine prognostizierte Lebenserwartung war somit Grundlage der Therapie. Dabei erhielten die Krankheitsbilder Herzinfarkt, kongestives Herzversagen, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, Ulkus, milde Lebererkrankung, Diabetes jeweils eine Gewichtung von einem Punkt, die Krankheitsbilder Hemiplegie, moderate bis schwere Nierenerkrankung, Diabetes mit Endorganschaden, Tumor, Leukämie, Lymphom jeweils zwei Punkte, die moderate bis schwere Lebererkrankung drei Punkte und der metastasierende Tumor und AIDS jeweils sechs Punkte. Diese wurde anschließend zu einer Gesamtsumme aufaddiert. (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987; Fröhner, 2013) Der altersadjustierte Charlson-Score wurde bei Datenübertragung nicht verwendet

Eine standardisierte Evaluierung der erektilen Funktion, der Miktionsverhältnisse sowie der Kontinenz konnte in den Jahrgängen 2003/2004 nicht erfolgen. Zur Evaluierung der erektilen Funktion wird der international standardisierte und validierte IIEF-5-Score (International Index of Erectile Function) verwendet. Die Objektivierung der Miktionsverhältnisse erfolgt mittels validiertem IPSS-Score (International Prostate Symptom Score), eine Evaluierung der Kontinenz mittels validiertem ICS-Score (International Continence Society). Diese standardisierten und validierten Scores standen im Jahr 2003/2004 nicht zur Verfügung.

3.3. Therapiemöglichkeiten

Ziel der Interdisziplinären Prostatasprechstunde war eine Einbindung des Patienten in die Entscheidungsfindung. Auf Basis der im Vorkapitel beschriebenen Parameter wurden dem Patienten, unter Berücksichtigung seines individuellen Risikoprofils sowie seiner persönlichen Bedürfnisse und Vorstellungen, die möglichen Therapieoptionen dargelegt.

Die radikale Prostatektomie wurde damals im Campus Benjamin Franklin offen-chirurgisch durchgeführt. Die Operation konnte mit beidseitigem Nervenerhalt, einseitigem Nervenerhalt oder keinem Nervenerhalt erfolgen. Die mutmaßliche Infiltration des Nervengewebes bei vorausgehender Bilddiagnostik und Staging war dabei von großer Bedeutung. Die damalige Entscheidung einer pelvinen Lymphadenektomie wurde in Anlehnung an die damaligen Leitlinien hausintern (Gleason ≥ 7 , PSA ≥ 10 , cT3, LK-Befallsrisiko nach der Partin-Tabelle $> 8\%$) gestellt.

Als weitere Therapieoption galt die externe 3D-CT-geplante Bestrahlungstherapie mit mindestens 73,8 Gray. Die Empfehlung einer pelvinen Lymphadenektomie wurde nach den gleichen Kriterien der radikalen Prostatektomie ausgesprochen. Eine neoadjuvante Chemotherapie konnte zur Verkleinerung des Tumors vor Strahlungsbeginn verabreicht werden.

Weiterhin gab es die Therapieoption Brachytherapie mit permanenten LDR-Seeds-Implantationen oder der temporären HDR-Brachytherapie. Eine Aufschlüsselung zwischen den beiden Optionen der Brachytherapie fand in der Datenbank nicht statt.

Dem Patienten wurden weiterhin Watchful Waiting oder eine Hormontherapie angeboten. Individuelle Therapien wie zum Beispiel die Kryotherapie konnten unter dem Punkt sonstige Therapieoptionen benannt werden. Der hochintensivierte fokussierte Ultraschall (HIFU) und die Active Surveillance wurden erst im Jahre 2005 angeboten und waren somit in dem Patientenkollektiv von 2003 und 2004 noch nicht gegenwärtig.

Dem einzelnen Patienten wurde somit im Verlauf des Gespräches eine individualisierte Anzahl an Therapieoptionen angeboten. Neben der Dokumentation der individuellen Therapieoptionen wurden diese auch in einer Rangfolge dargestellt. Dabei konnten gleichwertige Empfehlungen dieselbe Rangstufe erhalten. Die empfohlenen Therapieoptionen wurden anschließend schriftlich durch ein Empfehlungsschreiben festgehalten. Bei der Konsultation wurden keine zusätzlichen invasiven Methoden (Blutentnahme etc.) eingesetzt, noch stand diese in einem Zusammenhang mit einer klinischen oder experimentellen Studie, so dass es keiner Zustimmung der Ethikkommission bedurfte.

3.4. Statistische Auswertung:

Alle Patienten gaben Ihre schriftliche Einwilligung zur anonymisierten Evaluation und Publikation der aus der interdisziplinären Sprechstunde entstandenen Datensätze. Die Informationen der Microsoft Access-basierten Datenbank wurden in SPSS 24.0 umformatiert und ausgewertet. Zur besseren Übersicht wurde in der Auswertung der Datenbank der Fokus auf die beiden ersten Behandlungsempfehlungen gelegt. Bei entsprechender Fragestellung wurden die Daten mittels Chi-Quadrat-Test ausgewertet.

4. Resultate:

4.1.Epidemiologie

Aus den Jahren 2003/2004 wurde ein Kollektiv von 280 Patienten ausgewertet. Für den Diagnoseanlass des Prostatakarzinoms unter Mehrfachnennung war die PSA-Serumwerterhöhung mit 87,5%, der suspekten Tastbefund mit 25,7%, die Histologie nach TURP mit 2,5% sowie die PCa-assoziierten Symptome mit 5,7% ausschlaggebend.

Abbildung 6 stellt die Diagnosen und Symptome da, die zu einem Diagnoseanlass führten.

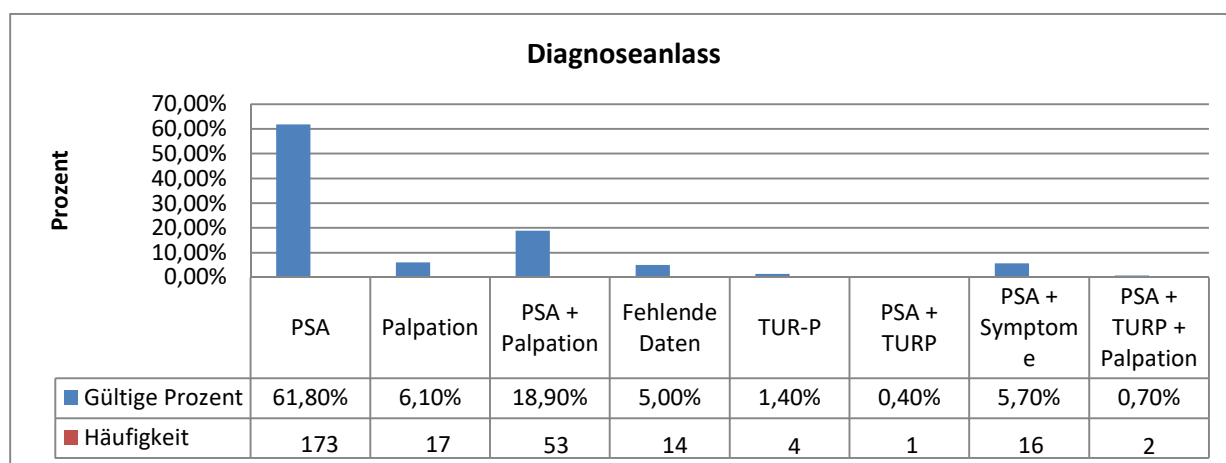


Abbildung 6: Diagnoseanlass: PSA, Palpation, TURP, Symptome

Zum Diagnosezeitpunkt lag der PSA-Wert im Median bei $7,85 \pm 22,52 \mu\text{g/l}$ (0-311) (n=280). Die Anzahl der Stanzzyylinder zeigte im Mittelwert einen Wert von $8,43 \pm 2,29$ (2-14) (n=265) mit einer positiven Anzahl von $3,13 \pm 2,17$ (0-10) Stanzzyclindern (n=264). Das mittlere Prostatavolumen ergab einen Wert von $37,35 \text{ ml} \pm 15,29$ (n=118). Der mediane Gleason Score der Stanzbiopsie lag bei $6 \pm 1,43$ (n=268).

Zum Zeitpunkt der interdisziplinären Sprechstunde zeigten die Patienten ein klinisches Stadium von T1a-c mit 65,7%, T2a-c mit 28,6%, T3 mit 1,1% und T4 mit 0,7%. (fehlende Werte 3,9%). Das klinische Stadium wird in **Abbildung 7** verdeutlicht und einzeln in absoluter Häufigkeit sowie in gültigen Prozenten in **Tabelle 6** aufgeführt.

Das Alter der Patienten betrug im Mittelwert 66,44 Jahre und entsprach somit einer statistischen damaligen Lebenserwartung von 17,22 Jahren.

Nach der Risikogruppenklassifikation nach D'Amico hatten 46,0% der Patienten eine Low-Risk-, 31,3% eine Intermediate- und 22,6% eine High-Risk-Tumorerkrankung.

Klinischer Befund

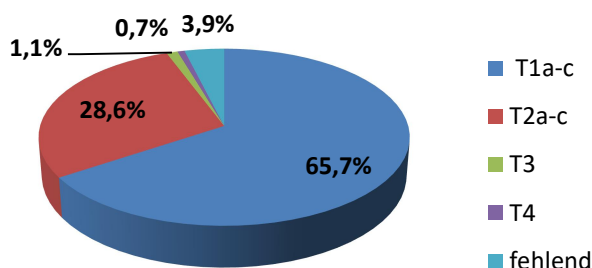


Abbildung 7: Klinisches Stadium; Blau = T1a-c; Rot= T2a-c; Grün = T3; Violett = T4; Türkis = fehlend

	Häufigkeit	Gültige Prozente
T1a	4	1,4
T1b	2	,7
T1c	178	63,6
T2a	54	19,3
T2b	16	5,7
T2c	10	3,6
T3	3	1,1
T4	2	,7
unbekannt	11	3,9
Gesamt	280	100,0

Tabelle 6: Absolute Häufigkeit und gültige Prozente der einzelnen klinischen Stadien

Der Mittelwert des Charlson Comorbidity Score betrug $0,41 \pm 0,96$ (0-6) Punkte. Nach Partin lag die Wahrscheinlichkeit einer lokalen Begrenzung des Tumorstadiums (2001) bei 59,2%, einer extrakapsulären Infiltration bei 31,4%, eines Samenbefalls bei 5,3% und eines Lymphknotenbefalls von 4,0%. Die Wahrscheinlichkeit einer potenziellen 5-jährigen biochemischen Rezidivfreiheit nach Kattan wurde nach radikaler Prostatektomie mit 79,8% sowie nach Bestrahlungstherapie mit 79,1% berechnet. Die epidemiologischen Parameter sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

PSA-Wert (in µg/l)	7,85±22,51 (0-311)
Anzahl der Stanzzyylinder	8,43±2,29 (2-14)
Mittleres Prostatavolumen (in ml)	37,35 ±15,29
Medianer Gleason-Score	6±1,43
klinisches Stadium (in %) T1a-c / T2a-c / T3 / T4	65,7 / 28,6 / 1,1 / 0,7
Mittleres Alter bei Beratung (in Jahren)	66,44
Statistische Lebenserwartung (in Jahren)	17,22
Anteil Lebenserwartung > 15 Jahre (in %)	70,9
Risikogruppen-Verteilung nach D'Amico (in %) Low-/ Intermediate-/ High Risk	46,0 / 31,3/ 22,6
Potenzielle 5-jährige biochemische Rezidivfreiheit nach Kattan nach RPx / nach RTx (in %)	79.8 / 79.1
Lokale Tumorbegrenzung nach Partin T2 (in %)	59,2
Extrakapsuläre Infiltration nach Partin (in %)	31,4
Samenbefall nach Partin (in %)	5,3
Lymphknotenbefall nach Partin (in %)	4,0
Charlson-Komorbiditäts-Score	0,41 (0-6)
RPx mit Verzicht auf Nerverhalt / einseitigen Nerverhalt / beidseitigen Nerverhalt (in %)	35,2 / 17,1 / 47,7
RPx mit ASS/Marcumar- Dauermedikation (in %)	7,5 / 3,8

Tabelle 7: Epidemiologische Parameter zur Zeit der Konsultation; PSA-Wert in µg/l; Anzahl der Stanzzyylinder; Mittleres Prostatavolumen in ml; Medianer Gleason-Score; klinisches Stadium in % (T1-T4, fehlend 3,3%); Mittleres Alter bei Beratung; Statistische Lebenserwartung; Anteil Lebenserwartung > 15 Jahre; Risikogruppen-Verteilung nach D'Amico (in %); Potenzielle 5-jährige biochemische Rezidivfreiheit nach Kattan (in %); Lokale Tumorbegrenzung Extrakapsuläre Infiltration, Samenbefall, Lymphknotenbefall nach Partin (in %); Charlson-Komorbiditäts-Score

Eine präoperative Ganzkörperskelettszintigraphie erhielten 46,1% (129/280) der Patienten, von denen 13,2% (17/129) ein positives Ergebnis zeigten. Bei Szintigraphie-Indikation ($PSA \geq 10$, High-Risk-Stratifizierung) hatten 88,0% (74/84) keinen pathologischen und 11,9% (10/84) einen suspekten pathologischen Befund. Ohne Szintigraphie-Indikation hatten 84,4% (38/45) keinen pathologischen und 15,5% (7/45) einen suspekten pathologischen Befund. Wären zum damaligen Zeitpunkt die aktuellen S3-Leitlinien angewandt worden, wären 65,1% (84/129) der durchgeführten Szintigraphien indiziert gewesen. **Tabelle 8** erläutert in einer Kreuztabelle den Zusammenhang zwischen Szintigraphie-Indikationen und dem Szintigraphie-Befund.

		Szintigraphiebefund		Gesamt
		ohne pathologischen Befund	suspekt	
Szintigraphie-Indikation	nein	38	7	45
	ja	74	10	84
Gesamt		112	17	129

Tabelle 8: Kreuztabelle Szintigraphieindikationen zu Szintigraphiebefunden mit einer Signifikanz von $p = .559$ im Chi-Quadrat-Test

Zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Sprechstunde waren 6,8% (17/249) der Patienten impotent ohne Wunsch nach Erhalt der Potenz bei weiterführender Therapie. 37,3% (93/249) der Patienten waren vermindert potenzfähig und hatten mit 34,4% (32/93) keinen Wunsch nach Erhalt der Potenz, 37,3% (61/93) einen Wunsch nach Erhalt der Potenz. Weiterhin waren 55,8 % (139/249) der Patienten potent. Davon hatten 11,5% (16/139) keinen Wunsch nach Erhalt der Potenz und 88,5% (123/139) wollten ihre Potenz erhalten. ($p < .001$). 31 Patienten machten entweder keine Aussage zur Potenz oder dem Potenzwunsch.

		Potenzwunsch		Gesamt
		nein	ja	
Erektion	impotent	17	0	17
	vermindert	32	61	93
	erhalten	16	123	139
Gesamt		65	184	249

Tabelle 9: Kreuztabelle Erektion zu Potenzwunsch mit einer Signifikanz von $p < .001$ im Chi-Quadrat-Test

4.2. Therapieempfehlung

4.2.1. Therapieempfehlungshäufigkeiten

Generell wurde in 71,4% (200/280) eine Prostatektomie, in 74,6% (209/280) eine Bestrahlungstherapie, in 12,1% (34/280) eine Brachytherapie, in 5% (14/280) eine Hormonablation sowie in 0,7% (2/280) eine Watchful Waiting Strategie empfohlen.

4.2.2. Rangfolge

Eine Rangfolge wurde im Kollektiv 2003/2004 bei nur 118 von insgesamt 280 Patienten ausgesprochen. Eine Empfehlung 1. Ranges wurde in 71,2% (84/118) für eine Prostatektomie (RPx), in 64,4% (76/118) für eine Bestrahlungstherapie (RTx), in 2,5% (3/118) für eine Brachytherapie (BT) sowie in 3,4% (4/118) für eine Androgenentzugstherapie (AD) und in 0,8% (1/118) für eine Watchful Waiting Strategie (WW) ausgesprochen. Eine Überschneidung der gleichwertigen Empfehlung 1. Ranges für eine Prostatektomie oder Bestrahlungstherapie wurde 34,7% (41/118) der Patienten angeraten. Eine Empfehlung 2. Ranges existierte in 38,1% (45/118) für eine Bestrahlungstherapie, in 16,1% (19/118) für eine Prostatektomie sowie in 5,1% (6/118) für eine Brachytherapie. Hierbei kam es zu keiner Überschneidung gleichwertiger Therapieempfehlungen. Es existierte keine alleinige Androgendeprivationstherapie. Die Rangfolge der Therapieempfehlungen ist in **Abbildung 8** illustriert.

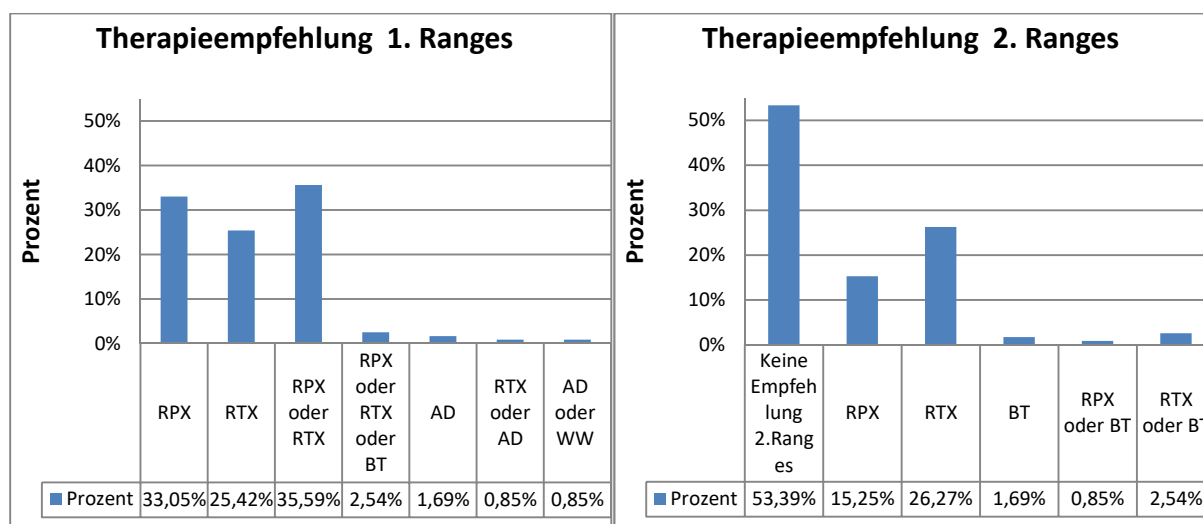
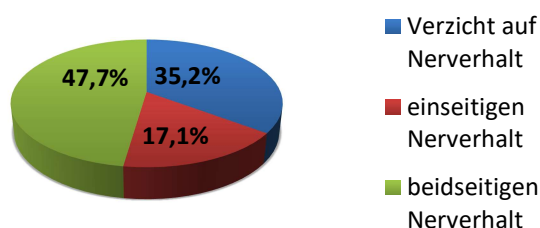


Abbildung 8: Rangfolge der Therapieoptionen; Therapieempfehlung in %; RPX: Prostatektomie, RTX: perkutane Bestrahlungstherapie, BT: Brachytherapie, AD: Androgendeprivationstherapie, WW: Watchful Waiting

4.2.3. Prostatektomie

Bei einer Empfehlung zur Prostatektomie waren die Patienten durchschnittlich 65,8 Jahre alt (50-78). Dabei wurde in 35,2% (68/193) ein Verzicht auf Nerverhaltung, in 17,1% (33/193) eine einseitige Nerverhaltung und in 47,7% (92/193) eine beidseitige Nerverhaltung angeraten.



	Häufigkeit	Gültige Prozente
kein Nerverhalt	68	35,2
einseitiger Nerverhalt	33	17,1
beidseitiger Nerverhalt	92	47,7
Gesamt	193	100,0

Abbildung 9: Empfehlung auf Nerverhalt bei Patienten mit Prostatektomie als Erstempfehlung; Blau = Verzicht auf Nerverhalt; Rot = Einseitiger Nerverhalt; Grün = Beidseitiger Nerverhalt

Tabelle 10: Auflistung der absoluten Häufigkeit und Prozentangaben der radikalen Prostatektomie mit einseitigen-, beidseitigen- oder keinem Nerverhalt

Trotz bestehendem Potenzwunsches wurde 41,6% (77/185) ein beidseitiger Nerverhalt empfohlen.

		Potenzwunsch		Ges.
		nein	ja	
Beidseitiger Nerverhalt	nein	51	108	159
	ja	14	77	91
Gesamt		65	185	250

Tabelle 11: Kreuztabelle eines beidseitigen Nerverhalt zum Potenzwunsch mit $p=.004$ im Chi-Quadrat-Test

		Potenzwunsch		Ges.
		nein	ja	
Kein Nerverhalt	nein	43	146	189
	ja	22	39	61
Gesamt		65	185	250

Tabelle 12: Kreuztabelle ohne Nerverhalt zum Potenzwunsch mit einer Signifikanz von $p=.039$ im Chi-Quadrat-Test

Ab einem klinischen Stadium von T2c gibt es keine Empfehlung zu einem Nerverhalt.

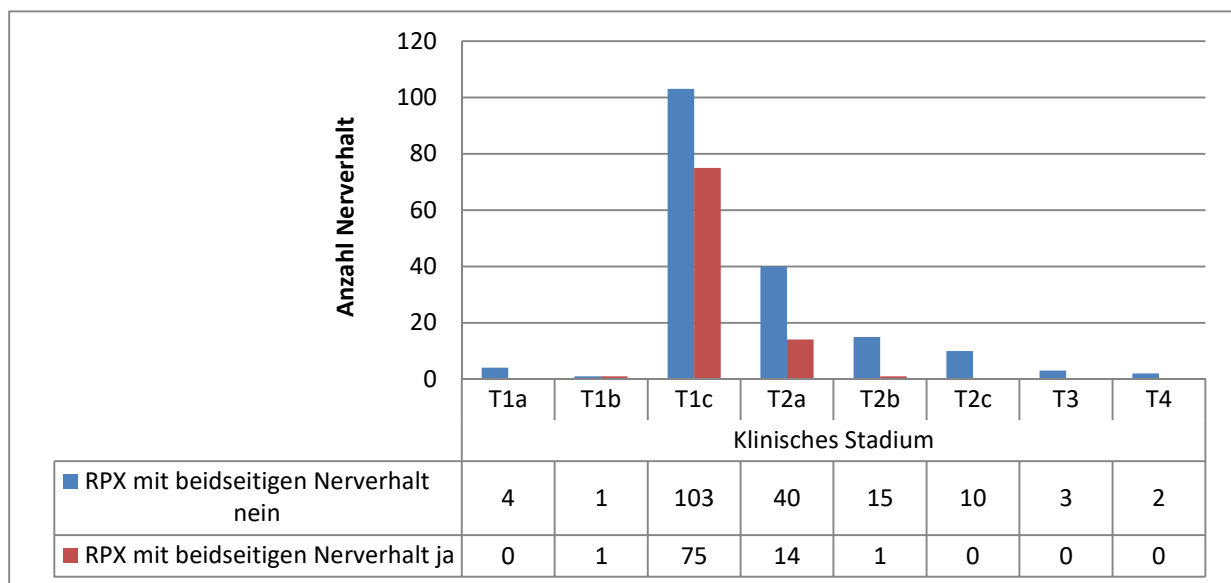


Abbildung 10: Nerverhaltung bei klinischen Stadium mit einer Signifikanz von $p=.002$ im Chi-Quadrat-Test

Eine Aussage über die Lymphadenektomie bei radikaler Prostatektomie lässt sich bei fehlender Dokumentation in 98,2% (275/280) leider nicht machen. Demnach hätten nur 1,8% (5/280) eine Empfehlung zur Lymphadenektomie erhalten.

Bei einer Empfehlung für eine Prostatektomie erhielten 7,5% (15/200) der Patienten eine gerinnungshemmende Dauermedikation mit ASS und 3,8% (2/200) der Patienten eine Dauermedikation mit Marcumar. Eine RPX-Empfehlung erhielten 75% (185/247) der Patienten ohne ASS-Einnahme, hingegen nur 45% (15/33) der Patienten mit ASS-Einnahme.

		Medikamenteneinnahme ASS		Gesamt
		nein	ja	
RPX Empfehlung	nein	62	18	80
	ja	185	15	200
Gesamt		247	33	280

Tabelle 13: Kreuztabelle einer RPX Empfehlung bei Medikamenteneinnahme mit einer Signifikanz von $p < .001$ im Chi-Quadrat-Test

Eine radikale Prostatektomie wurde im Patientenkollektiv 2003/2004 eher den niedrigen Risikogruppen nach D'Amico empfohlen, wie **Tabelle 14** verdeutlicht.

		RPX Empfehlung		Gesamt
		nein	ja	
D'Amico Stratifizierung	Low Risk	14	108	122
	Intermediate Risk	18	65	83
	High Risk	37	23	60
Gesamt		69	196	265

Tabelle 14: Kreuztabelle einer RPX Empfehlung bei Medikamenteneinnahme mit einer Signifikanz von $p < .001$ im Chi-Quadrat-Test

Eine RPX-Empfehlung erhielten 10 Patienten mit einem Charlson-Komorbiditäts-Score von 2 und 2 Patienten mit einem Score von 3, sowie 2 Patienten mit einem Score von 6.

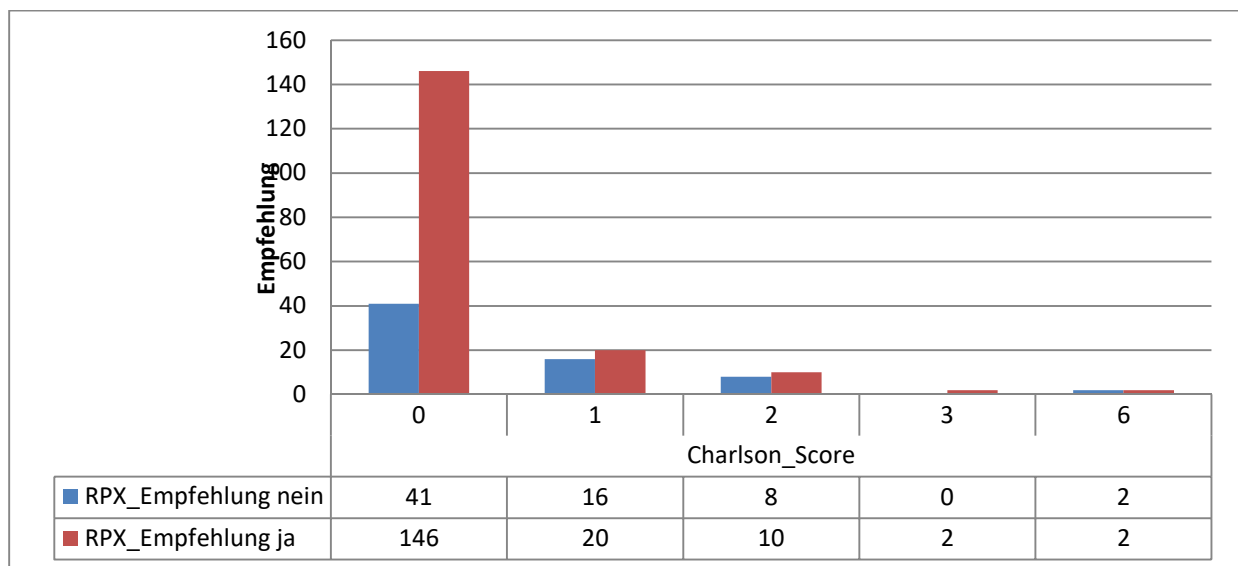


Abbildung 11: RPX-Empfehlung mit Charlson-Aufteilung mit einer Signifikanz von $p = .018$ im Chi-Quadrat-Test

4.2.4. Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie wurde 74,6% (209/280) der Patienten angeboten. Sie hatten ein Durchschnittsalter von 66,43 Jahren (50-81 Jahre). In diesem Kollektiv wurde 21% (44/209) der Patienten eine zusätzliche pelvine Lymphadenektomie empfohlen. Weiterhin sollten sich 59,8% (125/209) einer neoadjuvanten und/oder adjuvanten Androgenentzugstherapie unterziehen. Eine Empfehlung zur Strahlentherapie erhielten 77% (94/122) der Low-Risk-, 75,9% (63/83) der Intermediate-Risk- und 75% (45/60) der High-Risk- Patienten. Es existieren somit keine gravierenden Unterschiede hinsichtlich der Empfehlung bei den einzelnen D'Amico Stratifizierungen, wie **Tabelle 15** verdeutlicht.

		RTX Empfehlung		Gesamt
		nein	ja	
D'Amico Stratifizierung	Low Risk	28	94	122
	Intermediate Risk	20	63	83
	High Risk	15	45	60
Gesamt		63	202	265

Tabelle 15: Kreuztabelle einer D'Amico Stratifizierung zur Bestrahlung mit einer Signifikanz von $p=.951$ im Chi-Quadrat-Test

Eine RTX-Empfehlung erhielten 72% (179/247) der Patienten ohne ASS-Einnahme, hingegen sogar 91% (30/33) der Patienten mit ASS-Einnahme.

		Medikamenteneinnahme ASS		Gesamt
		nein	ja	
RTX Empfehlung	nein	68	3	71
	ja	179	30	209
Gesamt		247	33	280

Tabelle 16: Kreuztabelle einer RTX Empfehlung bei ASS-Medikamenteneinnahme mit einer Signifikanz von $p=0.02$ im Chi-Quadrat-Test

In diesem Kollektiv wurde 15,7% (44/280) der Patienten eine zusätzliche pelvine Lymphadenektomie empfohlen. Weiterhin sollten eine neoadjuvante und/oder adjuvante Androgenentzugstherapie 44,6% (125/280) der Patienten erhalten.

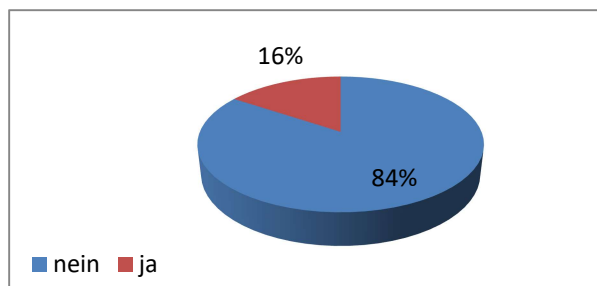


Abbildung 12: RTX mit Lymphadenektomie

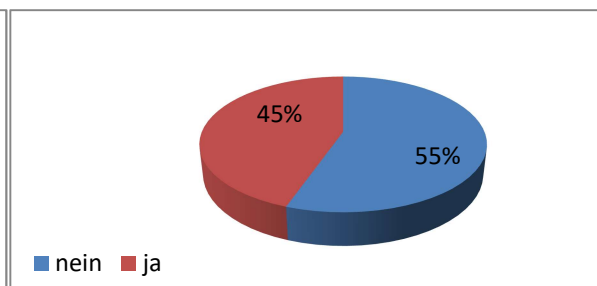


Abbildung 13: RTX mit neoadjuvanter und/oder adjuvanter Androgendeprivation

Bei genauerer Entschlüsselung wurden insbesondere 79% (34/43) der High-Risk-Tumorpatienten eine pelvine Lymphadenektomie empfohlen.

		RTX mit Lymphadenektomie		Gesamt
		nein	ja	
D'Amico_Stratifizierung	Low Risk	122	0	122
	Intermediate Risk	74	9	83
	High Risk	26	34	60
Gesamt		222	43	265

Tabelle 17: Kreuztabelle einer RTX Empfehlung mit Lymphadenektomie hinsichtlich der D'Amico-Stratifizierung mit einer Signifikanz von $p < 0.001$ im Chi-Quadrat-Test

Eine zusätzliche neoadjuvante und/oder adjuvante Androgendeprivation wurde 13,9% (17/122) aller Low-Risk-Tumor- und 76,7% (46/60) aller High-Risk-Tumor-Patienten angeraten.

		RTX mit Androgendeprivation		Gesamt
		nein	ja	
D'Amico Stratifizierung	Low Risk	105	17	122
	Intermediate Risk	24	59	83
	High Risk	14	46	60
Gesamt		143	122	265

Tabelle 18: Kreuztabelle einer RTX Empfehlung mit neoadjuvanter und/oder adjuvanter Androgendeprivation hinsichtlich der D'Amico-Stratifizierung mit einer Signifikanz von $p < 0.001$ im Chi-Quadrat-Test

4.2.5. Brachytherapie

Eine Brachytherapie wurde 12,1% (34/280) der Patienten angeboten. Den S-3-Leitlinien entsprechend wurde eine Seed-Implantation fast ausschließlich 97% (33/34) der Patienten mit

niedrigem Risiko empfohlen und wird in **Tabelle 19** dargestellt. Lediglich einem Patienten mit mittlerem Risiko wurde bei einem PSA-Wert von 12ng/ml die Seed-Implantation, RPX und RTX mit 1. Rang nahe gelegt.

		Seeds Empfehlung		Gesamt
		nein	ja	
D'Amico Stratifizierung	Low Risk	89	33	122
	Intermediate Risk	82	1	83
	High Risk	60	0	60
Gesamt		231	34	265

Tabelle 19: Kreuztabelle einer D'Amico Stratifizierung zur Seedimplantation mit einer Signifikanz von $p < .001$ im Chi-Quadrat-Test

4.2.6. Alleinige Androgenentzugstherapie

Die alleinige Androgenentzugstherapie wurde 5% (14/280) der Patienten vorgeschlagen. Hierbei erhielten insbesondere Patienten mit einem hohen Risiko eine Androgenentzugstherapie, wie sich in **Tabelle 20** erkennen lässt.

		Hormonablation Empfehlung		Gesamt
		nein	ja	
D'Amico Stratifizierung	Low Risk	121	1	122
	Intermediate Risk	82	1	83
	High Risk	52	8	60
Gesamt		255	10	265

Tabelle 20: Kreuztabelle einer D'Amico Stratifizierung zur Androgendeprivation mit einer Signifikanz von $p < .001$ im Chi-Quadrat-Test

4.2.7. Watchful Waiting:

In der Kohorte gab es eine Empfehlung zum Watchful Waiting nur für 0,7% (2/280) der Patienten. Eine aussagekräftige Wertung zur D'Amico Stratifizierung lässt sich bei dem kleinen Patientenkollektiv nicht verifizieren.

		Watchful Waiting Empfehlung		Gesamt
		nein	ja	
D'Amico Stratifizierung	Low Risk	121	1	122
	Intermediate Risk	82	1	83
	High Risk	60	0	60
Gesamt		263	2	265

Tabelle 21: Kreuztabelle einer D'Amico Stratifizierung zur Watchful Waiting Strategie mit einer Signifikanz von $p = .709$ im Chi-Quadrat-Test

5. Diskussion

Die zentralen Ergebnisse der Doktorarbeit scheinen zunächst einige Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Diagnostik und Therapieempfehlung des Patientenkollektivs 2003/2004 und der heutigen Leitlinienrealität aufzuweisen.

Auffallend niedrig ist zunächst das durchschnittliche junge Alter im Mittelwert von 66,44 Jahren mit einer damaligen hohen Lebenserwartung von 17,22 Jahren, sowie der niedrige Charlson-Comorbidität-Score von 0,41. Der Großteil der Patienten hatte im Median einen niedrigen PSA-Wert von 7,85ng/ml und niedrige klinische Stadien von 65,7% T1a-c sowie von 28,6% T2a-c. Alle diese Befunde sprechen für eine kurative Therapieempfehlung. Bereits limitierender Faktor ist die zum damaligen Zeitpunkt begrenzte Therapieauswahl von radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie. Die aktive Überwachung sowie andere interventionelle Verfahren wie der hochintensivierte fokussierte Ultraschall waren noch nicht Gegenstand der Behandlungsoptionen. Besonderer Erwähnung gilt auch der Revision des Gleason Grading aus dem Jahr 2005, so dass es zu einem häufigen Upgrading des Gleason-Score 6 auf Gleason-Score 7a kommen müsste (Epstein et al., 2005). Der daraus resultierende Shift von einem niedrigen Risiko auf ein mittleres Risiko nach D'Amico würde zumindest auf die Leitlinienrealität keinen Unterschied in der Empfehlung zur radikalen Prostatektomie und perkutanen Strahlentherapie machen. Weiterhin relativiert eine Studie von Berney et. al, dass selbst 10 Jahre nach Veröffentlichung des Gleason-Score die o.g. Revision von 2005 nur bedingt umgesetzt wird. So wurden nur von 51% der Untersucher kleine kribiforme Karzinomherde nach Konsensempfehlung als Gleason 3 bewertet und von 39% fälschlicherweise als Gleason 4. (Berney et al., 2014). Selbst bei einem Patientenkollektiv aus dem Jahr 2014 müsste somit die nicht erfolgte Revision mit dem verbundenen Risikoshift angezweifelt werden.

5.1. Diagnostik

Die Anzahl der Stanzzyylinder mit einem Mittelwert von $8,43 \pm 2,29$ erscheint aus heutiger Sicht bei einem Durchschnitt von 12 Prostatastanzen und zusätzlichen fusionierten MRT-gestützten Stanzbiopsien gering. Während in der Vergangenheit die Sextanenbiopsie der akzeptierte Goldstandard zur histologischen Diagnosesicherung war, empfehlen die S3-Leitlinien die Entnahme von 10-12 Gewebezyindern (DGU, 2019; Hu, Wang, Sun, Cui, & Ran, 2019). Mit 65,1% entsprach die Anzahl der Szintigraphieindikationen am ehesten den heutigen Leitlinienempfehlungen. Auffallend sind auch die sieben suspekten Szintigraphie-Befunde ohne Szintigraphie-Indikationen. Es lässt sich aus den Daten nicht bestimmen, ob es

sich um eine tatsächliche ossäre Metastase oder eine andere stoffwechselbedingte Mehranreicherung handelt. Weitere Szintigraphie-Indikationen wie Knochenschmerzen wurden nicht aufgeführt.

5.2. Therapieempfehlungen

Eine fast äquivalente Empfehlung von Prostatektomie und perkutaner Bestrahlung belegen die Gleichwertigkeit der Empfehlungen der S3-Leitlinien. Deckungsgleich 12 Jahre später sind in den oben genannten DVPZ-Versorgungszentren die Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie, gefolgt von der LDR-Brachytherapie die häufigsten Therapieformen (Berges et al., 2015). Auffallend ist jedoch die Empfehlungstendenz zur radikalen Prostatektomie insbesondere bei niedrigen Risikogruppen mit einer Signifikanz von $p < .001$ im Vergleich zur Strahlentherapie mit ungefähr gleicher Verteilung in allen Risikogruppen. Nach heutigen Leitlinien können beide Therapieempfehlungen allen Risikogruppen angeboten werden (DGU, 2019). In der sogenannten PIVOT-Studie (Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial) profitieren insbesondere Patienten mit hohem Risiko von einer radikalen Prostatektomie (Cheng, 2013). Patienten mit niedrigem Risiko scheinen nur begrenzt von einer radikalen Prostatektomie zu profitieren (Barry et al., 2013).

Trotz bestehendem Potenzwunsch von 185 Patienten, wurde nur 77 Patienten (41,6%) ein beidseitiger Nerverhalt angeboten. Ab einem klinischen Stadium von pT2c gab es keine Empfehlung zu Nerverhaltung. Der in dieser Zeit begriffene Wandel zur Nerverhaltung wird auch an der Uniklinik Tübingen beschrieben. Während im Jahr 2001 keine nerverhaltene Operation durchgeführt wurde, war ein 60%iger Anstieg im Jahr 2004 zu vermerken. Im Jahr 2004 hatten sogar 55,1% der Patienten mit einem pT3-Befund eine Nerverhaltung. Der intraoperative Blutverlust von 1646ml im Jahr 2001 reduzierte sich auf 512ml im Jahr 2004 (Sievert et al., 2007). Dieser Sachverhalt ist deckungsgleich mit der damaligen scheinbar restriktiven Haltung gegenüber gerinnungshemmenden Medikamenten wie Acetylsalicylsäure (ASS). So erhielten 45% der Patienten mit Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten eine Empfehlung zur Prostatektomie im Vergleich zur perkutanen Bestrahlung mit 91%. Die perioperative ASS-Einnahme ist heute kein Hindernisgrund zur radikalen Prostatektomie. In einer ganzen Reihe von Studien mit perioperativer ASS-Einnahme konnte belegt werden, dass sich zwar die Rate an Blutungskomplikationen um das 1,5-fache erhöht, jedoch nicht der Schweregrad an Blutungen (Oscarsson et al., 2010). Weiterhin erhielten zwei Patienten mit einem Charlson-Comorbidiäts-Score von 3 und 6 eine Empfehlung zur radikalen Prostatektomie. Der klinische Verlauf des Prostatakarzinoms ist meist sehr

langwierig, so dass es von Vorteil sein kann, die eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter und Komorbiditäten des Patienten in Betracht zu ziehen (Daskivich et al., 2015). Die Einschätzung der Lebenserwartung ist dabei von entscheidender Relevanz. Die Studie von Wirth et al. nimmt an, dass die präoperative kardiopulmonale Risikoabschätzung und der konventionelle Charlson-Score (siehe Epidemiologische Parameter und Diagnosen) eine Aussage über frühe Sterblichkeit an nichtmalignen Begleiterkrankungen geben. Therapieempfehlungen für Patienten mit einer Komorbidität ab einer ASA 3, einem Charlson-Score von 2 oder einer NYHA II sollten hinsichtlich einer radikalen Prostatektomie kritisch geprüft werden (Wirth & Frohner, 2004). Im Patientenkollektiv 2003/2004 wurde bei 15,7% aller perkutanen Strahlentherapien eine pelvine Lymphadenektomie empfohlen, wobei insbesondere die High-Risk-Tumor-Patienten mit 79% betroffen waren. Im heutigen Standard werden neben der Prostatalogie die Lymphabflusswege mitbestrahlt. Eine Lymphadenektomie ist damit obsolet (DGU, 2019). Ungewöhnlich ist auch die Androgendeprivation bei 13,9% der Patienten mit Low-Risk-Tumoren aber nur bei 76,7% aller High-Risk-Tumoren. Nach den heutigen Leitlinien sollten Patienten mit einem Low-Risk-Tumor keine Androgendeprivation und alle Patienten mit einem High-Risk-Tumor eine Androgendeprivation erhalten (DGU, 2019). 13,9% aller Low-Risk-Patienten wären somit übertherapiert und 23,3% aller High-Risk-Patienten untertherapiert worden.

Eine Brachytherapie wurde leitliniengerecht 97% der Patienten mit einem niedrigen Risiko empfohlen.

Leitlinienkonform erhielten 80% der Patienten mit hohem Risiko eine alleinige Androgenentzugstherapie. Eine adäquate Aussage zur Watchful Waiting Therapie bei einem kleinen Kollektiv von zwei Patienten kann nicht getroffen werden.

Standardisierte Fragebögen wie der ICIQ-Score zur Kontinenz, IIEF-5-Score zur erektilen Funktion und der IPSS-Score zu Miktionsverhältnissen wurden erst im Jahr 2005 erhoben. Schwachpunkt der Doktorarbeit ist der unizentrische Datensatz über einen kurzen Zeitraum. Informationen über die tatsächliche Therapieentscheidung mit langzeitiger Patientenzufriedenheit und Therapiewirksamkeit fehlen. Die Wissensqualität der Vielzahl an beratenden Ärzten sollte möglichst durch regelmäßige Qualitätszirkel über die aktuellen Leitlinien angepasst werden. Die Qualität variierte trotzdem durch den unterschiedlichen Wissensstand des individuellen Arztes. Vorteil der Beratung war eine reine Sprechstunde ohne invasive Maßnahmen.

Die im Jahr 2001 etablierte und von der DKG-geförderte interdisziplinäre Prostatasprechstunde schien zum damaligen Zeitpunkt eine der besten Ansätze für eine

individualisierte Therapie zu sein. Der Grundgedanke war die fachübergreifende Zusammenarbeit von Strahlentherapeuten und Urologen mit direkter partizipativer Entscheidungsfindung durch den Patienten. Im Jahr 2011 wurde bereits von Weikert et. al eine Kosten-Nutzen-Analyse des interdisziplinären Prostatakrebszentrums erstellt. Bis auf den kurzfristigen Rückgang von positiven Absetzungsrandern bei pT2-Tumoren kam es zu keiner Verbesserung von Qualitätsparametern hinsichtlich postoperativer Wundinfektionen, Revisionseingriffen noch invasiv zu behandelnden Lymphozelen. Auch ließ sich postoperativ keine verbesserte Patientenzufriedenheit vermerken. Die Zuweiser empfanden das interdisziplinäre Prostatazentrum sinnvoll, wenngleich nur 30% der Zuweiser eine Qualitätsverbesserung erkennen konnten. Diesen Sachverhalt spiegelte auch ein nicht erhöhtes Einweisungsverhalten wieder. Hingegen waren jährliche Zusatzkosten von 205.000 Euro in der Vorbereitungsphase sowie 138.000 Euro in der Überwachungsphase vornehmlich durch fachärztliche Personalkosten zu verzeichnen. (Weikert et al., 2011)

Die Dissertation ist nach jetzigem Wissenstand die erste ihrer Art, die auch inhaltlich die Qualität der Therapieempfehlungen der interdisziplinären Prostatasprechstunde überprüft. Sie sollte herausfinden, ob die interdisziplinäre Prostatasprechstunde ihrer Zeit voraus war und sich mit den heutigen erarbeiteten Leitlinien von 2019/2020 angleicht. Mein Titel heißt daher auch: „Die interdisziplinäre Sprechstunde für Prostatakrebs an der Charité Berlin – Betrachtung der Gründungsphase aus Sicht der Leitlinienrealität 2019/2020“.

Während die generelle Aufteilung der drei Therapieempfehlungen dem heutigen Stand der S3-Leitlinien entspricht, lassen sich bei weiterer Aufschlüsselung die Empfehlungen eher dem damaligen Stand der Wissenschaft als den heutigen S3-Leitlinien zuordnen:

- Empfehlung zur RPX überwiegend bei Patienten mit Low-Risk und nicht High-Risk.
- Trotz Wunsch zur Erhaltung der Potenz keine Empfehlung zur Nerverhaltung
- Vorbehalte gegenüber gerinnungshemmenden Medikamenten bei RPX
- Fragliche Berücksichtigung des Charlson-Morbiditäts-Score bei OP-Indikation
- obsoleter Lymphadenektomie bei perkutaner Bestrahlung
- RTX mit zusätzlicher Androgendeprivation bei einigen Patienten mit Low-Risk und nicht allen Patienten mit High-Risk

Die Dissertation hat somit eine inhaltliche Übereinstimmung mit dem Paper von Weikert et.al. Bei einem Vergleich von zwei Patientenkollektiven mit einem zeitlichen Abstand wurde bereits die Anzahl an Prostatastanzbiopsien, Nerverhalten und Prostatektomien bei präoperativer Einnahme gerinnungshemmender Medikamente erhöht (Baumunk, Reunkoff, et al., 2013). Trotzdem war die interdisziplinäre Prostatasprechstunde Vorreiter und Vorbild

heutiger Strukturen hinsichtlich Interdisziplinarität und partizipativer Entscheidungsfindung. Schon die Entwicklung einer evidenzbasierten Leitlinie mit aktuellen Studien erfordert die Mitwirkung vieler Experten aus vielen verschiedenen Fachgesellschaften und Organisationen (Rollig et al., 2010).

Der heutige Standard sind zertifizierte Prostatakrebszentren durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) oder dem Dachverband der Prostatazentren Deutschlands e.V. (DVPZ) mit Vorstellung der Patienten in einem multidisziplinären Tumorboard. Die Zertifikate belegen die dokumentierten Patientenverläufe mit Überprüfung von Qualitätsmarkern und sollen somit die gesamte Versorgung von Patienten mit Prostatakarzinom abbilden (Berges et al., 2015). Eine Beratung durch ein multidisziplinäres Team unterscheidet sich von der Beratung mit einem individuellen Experten mit eigenem Leistungsspektrum (Aizer, Paly, & Efstathiou, 2013). So konnten Studien belegen, dass eine zeitgleiche Beratung von Urologen, Strahlentherapeuten, Onkologen, Radiologen und Pathologen sich enger an die Leitlinien halten und daraus eine hohe Beratungsqualität resultiert (Nazim, Fawzy, Bach, & Ather, 2018). Eine generelle Beurteilung zur Qualität von Tumorboard-Sprechstunden ist durch die Varianz an Expertisen der Teilnehmer sowie unterschiedlichen Strukturen der Sprechstunden erschwert (Keating et al., 2013).

Die partizipative Entscheidungsfindung ist dem Wunsch des Patienten geschuldet, eine aktive Rolle in seiner Behandlung einzunehmen (Groger, Mader-Porombka, Stang, & Wallacher, 2019). Der Patient soll somit mehr Wissen mit weniger Entscheidungskonflikt haben und anschließend seine Therapieentscheidung weniger bereuen (Rollig et al., 2010). Bei der Behandlungspräferenz ist dem behandelnden Arzt insbesondere das onkologische Outcome, hingegen dem Patienten die postinterventionelle Lebensqualität wichtig (Kim et al., 2001).

Bisher existiert keine standardisierte Definition einer partizipativen Entscheidungsfindung. Die generelle Beurteilung bei heterogener Studienlage wird dadurch erschwert (Martinez-Gonzalez et al., 2018).

Insbesondere in den angelsächsischen Ländern werden EDV-gestützte Programme zur Entscheidungshilfe angeboten (Groeben et al., 2014). Diese versprechen vermehrtes Wissen über die Therapieoptionen und reduzieren den Entscheidungskonflikt hinsichtlich Ihrer persönlichen Werte (Stacey et al., 2014). Kliniker befürchten eine verlängerte Beratungszeit über die Vielfalt der Behandlungsformen bei bereits gut informierten Patienten. Ein weiterer Aufwand liegt in der ständigen Aktualisierung bei fortschreitender Entwicklung von bestehenden und neu verfügbaren Therapieoptionen. (Ankolekar et al., 2019) Auch müsste

anders auf die Bedürfnisse älterer Patienten mit adäquatem Anschauungsmaterial in Form von Animationen und erklärten Diagrammen eingegangen werden (van Weert et al., 2016).

Zusätzlich können Nomogramme bei der ärztlichen Beratung zur Entscheidungshilfe nützlich sein (Katz et al., 2010), wie es schon damals die interdisziplinäre Prostatakrebsprechstunde mit den Kattan-Nomogrammen und der Partin-Tabelle bewerkstelligte.

Interdisziplinarität und individualisierte Therapie sind heute Realität. Künftig soll durch genetische und biologische Parameter die Aggressivität des Prostatakarzinoms individuell bestimmt und anhand der Patientenpräferenz eine individuelle Therapie ausgesprochen werden. Schon heute ergänzt die multiparametrische Magnetresonanztomographie der Prostata mit anschließender standardisierter Auswertung durch die PI-RADS V2.1 Klassifikation das Risikoprofil. Die Vielzahl an heutigen Behandlungsmöglichkeiten soll dem Patientenprofil mit seinen eigenen Behandlungspräferenzen gerecht werden, wenngleich die Wirksamkeit der unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten in weiteren Studien geklärt werden muss. Weiterhin müssen auch die multidisziplinären Tumorboard-Sprechstunden einer Kosten-Nutzen-Analyse unterzogen sowie die Qualität der Therapieempfehlungen beurteilt werden.

6. Zusammenfassung

Die DKG-geförderte interdisziplinäre Prostatasprechstunde wurde im Jahr 2001 an der Charité-Universitätsmedizin Berlin etabliert. Das Ziel war eine fachübergreifende individualisierte Empfehlung mit partizipativer Entscheidungsfindung durch den Patienten. Die interdisziplinäre Prostatasprechstunde war somit Basis und Vorbild für die 2007 etablierten DKG-Zentren mit Vorstellung in einem multidisziplinären Tumorboard.

In der Dissertation wird die Problematik der Über- und Unterdiagnostik sowie Über- und Untertherapie des Prostatakarzinoms herausgearbeitet. Dieser Problematik kann nur die individualisierte Therapie des spezifischen Krankheitsprofils als Goldstandard entgegen wirken. Zum damaligen Zeitpunkt war die interdisziplinäre Prostatasprechstunde eine der besten Ansätze einer individualisierten Therapie. Die Dissertation ist die erste ihrer Art, die neben der Kosten-Nutzen-Analyse von Weikert et al. inhaltlich die Qualität der Therapieempfehlungen der Prostatasprechstunde überprüft. Die Therapieempfehlungen wurden mit den heutigen Leitlinien von 2019/2020 als bisheriger Qualitätsstandard verglichen. Der Titel heißt daher auch: „Die interdisziplinäre Sprechstunde für Prostatakrebs an der Charité Berlin – Betrachtung der Gründungsphase aus Sicht der Leitlinienrealität 2019/2020“. Entspricht die generelle prozentuale Therapieaufteilung noch der heutigen Realität, lassen sich bei weiterer Aufschlüsselung die Empfehlungen eher dem damaligen Stand der Wissenschaft als den heutigen S3-Leitlinien zuordnen. Die Dissertation hat somit eine inhaltliche Übereinstimmung mit dem Paper von Weikert et al. Neben der Weiterentwicklung der Diagnostik und Therapien sollten auch die DKG-Prostatakrebszentren mit multidisziplinären Tumorboard einem Qualitätsstandard unterzogen werden.

7. Literaturverzeichnis:

1. Afshar-Oromieh, A., Avtzi, E., Giesel, F. L., Holland-Letz, T., Linhart, H. G., Eder, M., . . . Haberkorn, U. (2015). The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *42*(2), 197-209. doi:10.1007/s00259-014-2949-6
2. Aghdam, A. M., Amiri, A., Salarinia, R., Masoudifar, A., Ghasemi, F., & Mirzaei, H. (2019). MicroRNAs as Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Biomarkers in Prostate Cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, *29*(2), 127-139. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019025273
3. Ahmed, H. U., El-Shater Bosaily, A., Brown, L. C., Gabe, R., Kaplan, R., Parmar, M. K., . . . Emberton, M. (2017). Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*, *389*(10071), 815-822. doi:10.1016/s0140-6736(16)32401-1
4. Aizer, A. A., Paly, J. J., & Efstathiou, J. A. (2013). Multidisciplinary care and management selection in prostate cancer. *Semin Radiat Oncol*, *23*(3), 157-164. doi:10.1016/j.semradonc.2013.01.001
5. Ankolekar, A., Vanneste, B. G. L., Bloemen-van Gurp, E., van Roermund, J. G., van Limbergen, E. J., van de Beek, K., . . . Fijten, R. (2019). Development and validation of a patient decision aid for prostate Cancer therapy: from paternalistic towards participative shared decision making. *BMC Med Inform Decis Mak*, *19*(1), 130. doi:10.1186/s12911-019-0862-4
6. Azzouzi, A.-R., Vincendeau, S., Barret, E., Cicco, A., Kleinclaus, F., van der Poel, H. G., . . . Emberton, M. (2017). Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, *18*(2), 181-191. doi:10.1016/s1470-2045(16)30661-1
7. Ballon-Landa, E., & Parsons, J. K. (2018). Nutrition, physical activity, and lifestyle factors in prostate cancer prevention. *Curr Opin Urol*, *28*(1), 55-61. doi:10.1097/mou.0000000000000460
8. Barry, M. J., Andriole, G. L., Culkin, D. J., Fox, S. H., Jones, K. M., Carlyle, M. H., & Wilt, T. J. (2013). Ascertaining cause of death among men in the prostate cancer intervention versus observation trial. *Clin Trials*, *10*(6), 907-914. doi:10.1177/1740774513498008
9. Baskaran, R., Lee, J., & Yang, S. G. (2018). Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications. *Biomater Res*, *22*, 25. doi:10.1186/s40824-018-0140-z
10. Baumunk, D., Blana, A., Ganzer, R., Henkel, T., Kollermann, J., Roosen, A., . . . Arbeitsgruppe für Fokale und, M. (2013). [Focal prostate cancer therapy: capabilities, limitations and prospects]. *Urologe A*, *52*(4), 549-556. doi:10.1007/s00120-012-3002-7
11. Baumunk, D., Reunkoff, R., Kushner, J., Baumunk, A., Kempkensteffen, C., Steiner, U., . . . Schostak, M. (2013). Interdisciplinary decision making in prostate cancer therapy - 5-years' time trends at the Interdisciplinary Prostate Cancer Center (IPC) of the Charite Berlin. *BMC Med Inform Decis Mak*, *13*, 83. doi:10.1186/1472-6947-13-83
12. Baumunk, D., & Schostak, M. (2013). [Status quo in radical prostate surgery]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, *48*(7-8), 480-486; quiz 487. doi:10.1055/s-0033-1352495
13. Baumunk, D., Strang, C. M., Kropf, S., Schafer, M., Schrader, M., Weikert, S., . . . Schostak, M. (2014). Impact of thoracic epidural analgesia on blood loss in radical retropubic prostatectomy. *Urol Int*, *93*(2), 193-201. doi:10.1159/000360300
14. Benninghoff A, D. D. H. (2002). Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Band 1, 16. Auflage, . *Urban & Fischer Verlag München und Jena*, 824-827.
15. Berges, R., Ebert, T., Schafhauser, W., Schultze-Seemann, W., Braun, M., Herden, J., . . . Heidenreich, A. (2015). [Treatment mapping of prostate cancer in DVPZ prostate centers in Germany]. *Urologe A*, *54*(11), 1546, 1548-1554. doi:10.1007/s00120-015-3843-y
16. Berney, D. M., Algaba, F., Camparo, P., Comperat, E., Griffiths, D., Kristiansen, G., . . . Egevad, L. (2014). The reasons behind variation in Gleason grading of prostatic biopsies: areas of agreement and misconception among 266 European pathologists. *Histopathology*, *64*(3), 405-411. doi:10.1111/his.12284

17. Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Garmo, H., Taari, K., Busch, C., Nordling, S., . . . Johansson, J. E. (2018). Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*, *379*(24), 2319-2329. doi:10.1056/NEJMoa1807801
18. Borghesi, M., Ahmed, H., Nam, R., Schaeffer, E., Schiavina, R., Taneja, S., . . . Loeb, S. (2017). Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*, *71*(3), 353-365. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.004
19. Boscolo-Berto, R., Siracusano, S., Porzionato, A., Polguy, M., Porcaro, A. B., Stecco, C., . . . De Caro, R. (2020). The underestimated posterior lymphatic drainage of the prostate: An historical overview and preliminary anatomical study on cadaver. *Prostate*, *80*(2), 153-161. doi:10.1002/pros.23927
20. Boyle, P., Koechlin, A., Bota, M., d'Onofrio, A., Zaridze, D. G., Perrin, P., . . . Boniol, M. (2016). Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU Int*, *118*(5), 731-741. doi:10.1111/bju.13417
21. Brierley, J. D., et al. . (2017). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. <http://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>.
22. Cabrera, A. R., & Lee, W. R. (2013). Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Semin Radiat Oncol*, *23*(3), 191-197. doi:10.1016/j.semradonc.2013.01.005
23. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, *40*(5), 373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
24. Chen, M. E., Johnston, D. A., Tang, K., Babaian, R. J., & Troncoso, P. (2000). Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer*, *89*(8), 1800-1809. doi:10.1002/1097-0142(20001015)89:8<1800::aid-cnrc21>3.0.co;2-d
25. Cheng, J. Y. (2013). The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) in Perspective. *J Clin Med Res*, *5*(4), 266-268. doi:10.4021/jocmr1395w
26. Coughlin, G. D., Yaxley, J. W., Chambers, S. K., Occhipinti, S., Samaratunga, H., Zajdlewicz, L., . . . Gardiner, R. A. (2018). Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol*, *19*(8), 1051-1060. doi:10.1016/s1470-2045(18)30357-7
27. CTCAE, U. S. D. O. H. H. H. S. (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
28. D'Amico, A. V., Moul, J., Carroll, P. R., Sun, L., Lubeck, D., & Chen, M. H. (2003). Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*, *21*(11), 2163-2172. doi:10.1200/JCO.2003.01.075
29. Daskivich, T. J., Fan, K. H., Koyama, T., Albertsen, P. C., Goodman, M., Hamilton, A. S., . . . Penson, D. F. (2015). Prediction of long-term other-cause mortality in men with early-stage prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Urology*, *85*(1), 92-100. doi:10.1016/j.urology.2014.07.003
30. De Luca, P., Moiola, C. P., Zalazar, F., Gardner, K., Vazquez, E. S., & De Siervi, A. (2013). BRCA1 and p53 regulate critical prostate cancer pathways. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, *16*(3), 233-238. doi:10.1038/pcan.2013.12
31. DGU. (2019). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. Version 5.1, .
32. Doherty, A. F., Ikuerowo, S. O., Jeje, E. A., Ibrahim, N. A., Ojongbede, O. L., Mutiu, W. B., . . . Abolarinwa, A. A. (2019). A prospective randomized comparative study of targeted versus empirical prophylactic antibiotics in the prevention of infective complications following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Annals of African medicine*, *18*(3), 132-137. doi:10.4103/aam.aam_48_18
33. EAU-Guidelines, N. M. C., J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), R.C.N. van den Bergh (Guidelines Associate), M. Bolla, N.J. van Casteren (Guidelines Associate), P. Cornford, S. Culine, S. Joniau, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T.

- Wiege. (2019). Guidelines on Prostate Cancer of the European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
34. Eifler, J. B., Feng, Z., Lin, B. M., Partin, M. T., Humphreys, E. B., Han, M., . . . Partin, A. W. (2013). An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int*, *111*(1), 22-29. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11324.x
 35. Elliott, D. A., Nabavizadeh, N., Seung, S. K., Hansen, E. K., & Holland, J. M. (2018). Radiation Therapy. In *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery* (pp. 268-290).
 36. Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Jr., Amin, M. B., & Egevad, L. L. (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, *29*(9), 1228-1242. doi:10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1
 37. Franiel, T. (2011). [Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate - technique and clinical applications]. *Rofo*, *183*(7), 607-617. doi:10.1055/s-0029-1246055
 38. Fraser, M., Sabelnykova, V. Y., Yamaguchi, T. N., Heisler, L. E., Livingstone, J., Huang, V., . . . Boutros, P. C. (2017). Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer. *Nature*, *541*(7637), 359-364. doi:10.1038/nature20788
 39. Fröhner, M. (2013). Wann und an was stirbt mein Patient? *Uro-News*, *17*(12), 39-41. doi:10.1007/s00092-013-0449-9
 40. Galante Romo, M. I., Ciappara Paniagua, M., & Moreno Sierra, J. (2019). [Fusion biopsy. Analysis of fusion software platforms.]. *Arch Esp Urol*, *72*(8), 794-803.
 41. Gandaglia, G., Abdollah, F., Schiffmann, J., Trudeau, V., Shariat, S. F., Kim, S. P., . . . Sun, M. (2014). Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate*, *74*(2), 210-216. doi:10.1002/pros.22742
 42. Ganzer, R. (2020). Kritische Bestandsaufnahme zur fokalen Therapie. *Uro-News*, *24*(3), 30-33.
 43. Ganzer, R., Franiel, T., Kollermann, J., Kuru, T., Baumunk, D., Blana, A., . . . Schostak, M. (2017). [Focal therapy of prostate cancer]. *Urologe A*, *56*(10), 1335-1346. doi:10.1007/s00120-017-0488-z
 44. Ganzer, R., Hadaschik, B., Pahernik, S., Koch, D., Baumunk, D., Kuru, T., . . . Blana, A. (2018). Prospective Multicenter Phase II Study on Focal Therapy (Hemiablation) of the Prostate with High Intensity Focused Ultrasound. *J Urol*, *199*(4), 983-989. doi:10.1016/j.juro.2017.10.033
 45. Garcia-Perdomo, H. A., Correa-Ochoa, J. J., Contreras-Garcia, R., & Daneshmand, S. (2018). Effectiveness of extended pelvic lymphadenectomy in the survival of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cent European J Urol*, *71*(3), 262-269. doi:10.5173/ceju.2018.1703
 46. GEKID. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., R. K. I. (2019). https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c61_prostata.pdf?blob=publicationFile.
 47. Gordetsky, J., & Epstein, J. (2016). Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*, *11*, 25. doi:10.1186/s13000-016-0478-2
 48. Greer, M. D., Shih, J. H., Lay, N., Barrett, T., Kayat Bittencourt, L., Borofsky, S., . . . Turkbey, B. (2017). Validation of the Dominant Sequence Paradigm and Role of Dynamic Contrast-enhanced Imaging in PI-RADS Version 2. *Radiology*, *285*(3), 859-869. doi:10.1148/radiol.2017161316
 49. Grills, I. S., Martinez, A. A., Hollander, M., Huang, R., Goldman, K., Chen, P. Y., & Gustafson, G. S. (2004). High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol*, *171*(3), 1098-1104. doi:10.1097/01.ju.0000113299.34404.22
 50. Groeben, C., Streuli, J. C., Krones, T., Keck, B., Wirth, M. P., & Huber, J. (2014). [Treatment of nonmetastatic prostate cancer: a systematic review of interactive, personalized patient decision aids]. *Urologe A*, *53*(6), 854-864. doi:10.1007/s00120-014-3529-x
 51. Groger, S., Mader-Porombka, C., Stang, C., & Wallacher, S. (2019). [Shared decision-making in prostate cancer patients]. *Urologe A*, *58*(11), 1324-1330. doi:10.1007/s00120-018-0774-4
 52. Grummet, J., Gorin, M. A., Popert, R., O'Brien, T., Lamb, A. D., Hadaschik, B., . . . Woo, H. H. (2020). "TREXIT 2020": why the time to abandon transrectal prostate biopsy starts now. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, *23*(1), 62-65. doi:10.1038/s41391-020-0204-8

53. Guillaumier, S., Peters, M., Arya, M., Afzal, N., Charman, S., Dudderidge, T., . . . Ahmed, H. U. (2018). A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*, *74*(4), 422-429. doi:10.1016/j.eururo.2018.06.006
54. Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Lane, J. A., Mason, M., Metcalfe, C., Holding, P., . . . Neal, D. E. (2016). 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, *375*(15), 1415-1424. doi:10.1056/NEJMoa1606220
55. Heidenreich, A. (2012). Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymphadenectomy: optimizing a risk-adapted surgical approach. *Eur Urol*, *61*(3), 488-490. doi:10.1016/j.eururo.2011.11.032
56. Heidenreich, A., Varga, Z., & Von Knobloch, R. (2002). Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol*, *167*(4), 1681-1686.
57. Hemminki, K. (2012). Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, *30*(2), 143-148. doi:10.1007/s00345-011-0801-1
58. Hu, Z., Wang, J., Sun, D., Cui, L., & Ran, W. (2019). How Many Cores Does Systematic Prostate Biopsy Need?: A Large-Sample Retrospective Analysis. *J Ultrasound Med*, *38*(6), 1491-1499. doi:10.1002/jum.14834
59. Hugosson, J., Roobol, M. J., Mansson, M., Tammela, T. L. J., Zappa, M., Nelen, V., . . . Auvinen, A. (2019). A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*, *76*(1), 43-51. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.009
60. Kasivisvanathan, V., Rannikko, A. S., Borghi, M., Panebianco, V., Mynderse, L. A., Vaarala, M. H., . . . Moore, C. M. (2018). MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, *378*(19), 1767-1777. doi:10.1056/NEJMoa1801993
61. Kattan, M. W., Eastham, J. A., Stapleton, A. M., Wheeler, T. M., & Scardino, P. T. (1998). A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, *90*(10), 766-771. doi:10.1093/jnci/90.10.766
62. Kattan, M. W., Zelefsky, M. J., Kupelian, P. A., Scardino, P. T., Fuks, Z., & Leibel, S. A. (2000). Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *18*(19), 3352-3359. doi:10.1200/Jco.2000.18.19.3352
63. Katz, M. S., Efstathiou, J. A., D'Amico, A. V., Kattan, M. W., Sanda, M. G., Nguyen, P. L., . . . Zietman, A. L. (2010). The 'CaP Calculator': an online decision support tool for clinically localized prostate cancer. *BJU Int*, *105*(10), 1417-1422. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09290.x
64. Keating, N. L., Landrum, M. B., Lamont, E. B., Bozeman, S. R., Shulman, L. N., & McNeil, B. J. (2013). Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst*, *105*(2), 113-121. doi:10.1093/jnci/djs502
65. Kim, S. P., Knight, S. J., Tomori, C., Colella, K. M., Schoor, R. A., Shih, L., . . . Bennett, C. L. (2001). Health literacy and shared decision making for prostate cancer patients with low socioeconomic status. *Cancer Invest*, *19*(7), 684-691. doi:10.1081/cnv-100106143
66. Knipper, S., & Graefen, M. (2019). Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. *Der Onkologe*, *25*(3), 279-288.
67. Li, R., Ravizzini, G. C., Gorin, M. A., Maurer, T., Eiber, M., Cooperberg, M. R., . . . Chapin, B. F. (2018). The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, *21*(1), 4-21. doi:10.1038/s41391-017-0007-8
68. Lindner, U., Weersink, R. A., Haider, M. A., Gertner, M. R., Davidson, S. R., Atri, M., . . . Trachtenberg, J. (2009). Image guided photothermal focal therapy for localized prostate cancer: phase I trial. *J Urol*, *182*(4), 1371-1377. doi:10.1016/j.juro.2009.06.035
69. Luiting, H. B., & Roobol, M. J. (2019). 10 Prostatakrebs-Früherkennung: Stand und Evidenz der Methoden.
70. Makarov, D. V., Trock, B. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., Walsh, P. C., Epstein, J. I., & Partin, A. W. (2007). Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-

- specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*, 69(6), 1095-1101. doi:10.1016/j.urology.2007.03.042
71. Martinez-Gonzalez, N. A., Plate, A., Senn, O., Markun, S., Rosemann, T., & Neuner-Jehle, S. (2018). Shared decision-making for prostate cancer screening and treatment: a systematic review of randomised controlled trials. *Swiss Med Wkly*, 148, w14584. doi:10.4414/sm.w.2018.14584
 72. Montorsi, F., Brock, G., Lee, J., Shapiro, J., Van Poppel, H., Graefen, M., & Stief, C. (2008). Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol*, 54(4), 924-931. doi:10.1016/j.eururo.2008.06.083
 73. Morigi, J. J., Stricker, P. D., van Leeuwen, P. J., Tang, R., Ho, B., Nguyen, Q., . . . Emmett, L. (2015). Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*, 56(8), 1185-1190. doi:10.2967/jnumed.115.160382
 74. Munteanu, V. C., Munteanu, R. A., Onaciu, A., Berindan-Neagoe, I., Petrut, B., & Coman, I. (2020). MiRNA-Based Inspired Approach in Diagnosis of Prostate Cancer. *Medicina (Kaunas)*, 56(2). doi:10.3390/medicina56020094
 75. Nam, R. K., Cheung, P., Herschorn, S., Saskin, R., Su, J., Klotz, L. H., . . . Narod, S. A. (2014). Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*, 15(2), 223-231. doi:10.1016/s1470-2045(13)70606-5
 76. Nazim, S. M., Fawzy, M., Bach, C., & Ather, M. H. (2018). Multi-disciplinary and shared decision-making approach in the management of organ-confined prostate cancer. *Arab J Urol*, 16(4), 367-377. doi:10.1016/j.aju.2018.06.008
 77. Oscarsson, A., Gupta, A., Fredrikson, M., Jarhult, J., Nystrom, M., Pettersson, E., . . . Eintrei, C. (2010). To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth*, 104(3), 305-312. doi:10.1093/bja/aeq003
 78. Partin, A. W., Mangold, L. A., Lamm, D. M., Walsh, P. C., Epstein, J. I., & Pearson, J. D. (2001). Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, 58(6), 843-848. doi:10.1016/s0090-4295(01)01441-8
 79. Pinsky, P. F., Prorok, P. C., Yu, K., Kramer, B. S., Black, A., Gohagan, J. K., . . . Andriole, G. L. (2017). Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer*, 123(4), 592-599. doi:10.1002/cncr.30474
 80. Radtke, J. P., Kuru, T. H., Bonekamp, D., Freitag, M. T., Wolf, M. B., Alt, C. D., . . . Hadaschik, B. A. (2016). Further reduction of disqualification rates by additional MRI-targeted biopsy with transperineal saturation biopsy compared with standard 12-core systematic biopsies for the selection of prostate cancer patients for active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 19(3), 283-291. doi:10.1038/pcan.2016.16
 81. Rebbeck, T. R. (2017). Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol*, 27(1), 3-10. doi:10.1016/j.semradonc.2016.08.002
 82. Rebbeck, T. R. (2018). Prostate Cancer Disparities by Race and Ethnicity: From Nucleotide to Neighborhood. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(9). doi:10.1101/cshperspect.a030387
 83. Rees, J., Patel, B., MacDonagh, R., & Persad, R. (2004). Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int*, 93(6), 710-714. doi:10.1111/j.1464-410X.2003.04746.x
 84. Roach, M., 3rd, Hanks, G., Thames, H., Jr., Schellhammer, P., Shipley, W. U., Sokol, G. H., & Sandler, H. (2006). Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(4), 965-974. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.029
 85. Roberts, C. B., Jang, T. L., Shao, Y. H., Kabadi, S., Moore, D. F., & Lu-Yao, G. L. (2011). Treatment profile and complications associated with cryotherapy for localized prostate cancer: a population-based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 14(4), 313-319. doi:10.1038/pcan.2011.17
 86. Rollig, C., Nothacker, M., Wockel, A., Weinbrenner, S., Wirth, M., Kopp, I., . . . Weissbach, L. (2010). Development of the interdisciplinary evidence-based s3 guideline for the diagnosis and

- treatment of prostate cancer: methodological challenges and solutions. *Onkologie*, 33(7), 396-400. doi:10.1159/000315762
87. Rothke, M., Blondin, D., Schlemmer, H. P., & Franiel, T. (2013). [PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]. *Rofo*, 185(3), 253-261. doi:10.1055/s-0032-1330270
 88. Schindele, D., & Schostak, M. (2019). [Focal therapy in prostate cancer : Five-year outcome]. *Urologe A*, 58(5), 562-563. doi:10.1007/s00120-019-0902-9
 89. Schostak, M. (2019). Fokale Therapie bei Prostatakrebs. *Der Urologe*, 58(5), 518-523.
 90. Schostak, M., Christoph, F., Muller, M., Heicappell, R., Goessl, G., Staehler, M., & Miller, K. (2002). Optimizing local anesthesia during 10-core biopsy of the prostate. *Urology*, 60(2), 253-257. doi:10.1016/s0090-4295(02)01730-2
 91. Schostak, M., Matischak, K., Muller, M., Schafer, M., Schrader, M., Christoph, F., & Miller, K. (2005). New perioperative management reduces bleeding in radical retropubic prostatectomy. *BJU Int*, 96(3), 316-319. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05622.x
 92. Schostak, M., Wiegel, T., Muller, M., Hoecht, S., Schrader, M., Straub, B., . . . Miller, K. (2004). Shared decision-making--results from an interdisciplinary consulting service for prostate cancer. *World J Urol*, 22(6), 441-448. doi:10.1007/s00345-004-0447-3
 93. Schrader, A. J., Müller, J., Janssen, M., & Krabbe, L.-M. (2019). Die radikale Prostatektomie im Wandel der Zeit. *Aktuelle Urologie*, 50(05), 486-490.
 94. Schwenck, J., Rempp, H., Reischl, G., Kruck, S., Stenzl, A., Nikolaou, K., . . . la Fougere, C. (2017). Comparison of (68)Ga-labelled PSMA-11 and (11)C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44(1), 92-101. doi:10.1007/s00259-016-3490-6
 95. Sewell, J., Chow, K., De Sousa, A., Sapre, N., Norris, B., Namdarian, B., . . . Anderson, P. (2019). Extended-spectrum beta-lactamase in the rectal flora of patients undergoing transrectal prostate biopsy: a study of the prevalence in a major metropolitan hospital. *BJU Int*, 123 Suppl 5, 43-46. doi:10.1111/bju.14745
 96. Sievert, K., Hennenlotter, J., Mack, M., Merseburger, A., Anastasiadis, A., Nagele, U., . . . Stenzl, A. (2007). 626 SURGICAL OUTCOME OF RADICAL PROSTATECTOMY AND HOSPITALIZATION TIME DEPEND ON THE NUMBER OF PERFORMED CASES. *European Urology Supplements*, 6(2), 179.
 97. Stacey, D., Legare, F., Col, N. F., Bennett, C. L., Barry, M. J., Eden, K. B., . . . Wu, J. H. (2014). Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd001431. doi:10.1002/14651858.CD001431.pub4
 98. Stolzenburg, J. U., Graefen, M., Kriegel, C., Michl, U., Martin Morales, A., Pommerville, P. J., . . . Schostak, M. (2015). Effect of surgical approach on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: an evaluation utilising data from a randomised, double-blind, double-dummy multicentre trial of tadalafil vs placebo. *BJU Int*, 116(2), 241-251. doi:10.1111/bju.13030
 99. Tan, D. S., Mok, T. S., & Rebbeck, T. R. (2016). Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol*, 34(1), 91-101. doi:10.1200/jco.2015.62.0096
 100. Tan, S. H., Petrovics, G., & Srivastava, S. (2018). Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities. *Int J Mol Sci*, 19(4). doi:10.3390/ijms19041255
 101. Taylor, R. A., Fraser, M., Rebello, R. J., Boutros, P. C., Murphy, D. G., Bristow, R. G., & Risbridger, G. P. (2019). The influence of BRCA2 mutation on localized prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 16(5), 281-290. doi:10.1038/s41585-019-0164-8
 102. Tolkach, Y., & Kristiansen, G. (2018). The Heterogeneity of Prostate Cancer: A Practical Approach. *Pathobiology*, 85(1-2), 108-116. doi:10.1159/000477852
 103. Trantham, L. C., Nielsen, M. E., Mobley, L. R., Wheeler, S. B., Carpenter, W. R., & Biddle, A. K. (2013). Use of prostate-specific antigen testing as a disease surveillance tool following radical prostatectomy. *Cancer*, 119(19), 3523-3530. doi:10.1002/cncr.28238
 104. Turkbey, B., Brown, A. M., Sankineni, S., Wood, B. J., Pinto, P. A., & Choyke, P. L. (2016). Multiparametric prostate magnetic resonance imaging in the evaluation of prostate cancer. *CA Cancer J Clin*, 66(4), 326-336. doi:10.3322/caac.21333

105. Turkbey, B., Rosenkrantz, A. B., Haider, M. A., Padhani, A. R., Villeirs, G., Macura, K. J., . . . Weinreb, J. C. (2019). Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*, *76*(3), 340-351. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.033
106. van Weert, J. C., Van Munster, B. C., Sanders, R., Spijker, R., Hooft, L., & Jansen, J. (2016). Decision aids to help older people make health decisions: a systematic review and meta-analysis. *BMC medical informatics and decision making*, *16*(1), 45.
107. Vargas, C., Ghilezan, M., Hollander, M., Gustafson, G., Korman, H., Gonzalez, J., & Martinez, A. (2005). A new model using number of needles and androgen deprivation to predict chronic urinary toxicity for high or low dose rate prostate brachytherapy. *J Urol*, *174*(3), 882-887. doi:10.1097/01.ju.0000169136.55891.21
108. Weikert, S., Baumunk, D., Stephan, C., Cash, H., Jahnke, K., Steiner, U., . . . Schostak, M. (2011). [Introduction of interdisciplinary prostate cancer centers based on the recommendations of the German Cancer Society. A cost-benefit analysis 3 years after accreditation]. *Urologe A*, *50*(9), 1083-1088. doi:10.1007/s00120-011-2629-0
109. Weinreb, J. C., Barentsz, J. O., Choyke, P. L., Cornud, F., Haider, M. A., Macura, K. J., . . . Verma, S. (2016). PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*, *69*(1), 16-40. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052
110. Wibmer, A., Hricak, H., Gondo, T., Matsumoto, K., Veeraraghavan, H., Fehr, D., . . . Vargas, H. A. (2015). Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol*, *25*(10), 2840-2850. doi:10.1007/s00330-015-3701-8
111. Wirth, M., & Frohner, M. (2004). [The significance of comorbidity and age in radical prostatectomy]. *Urologe A*, *43*(8), 935-941. doi:10.1007/s00120-004-0640-4
112. Yaxley, J. W., Coughlin, G. D., Chambers, S. K., Occhipinti, S., Samaratunga, H., Zajdlewicz, L., . . . Gardiner, R. A. (2016). Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet*, *388*(10049), 1057-1066. doi:10.1016/s0140-6736(16)30592-x

Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Die interdisziplinäre Sprechstunde für Prostatakrebs an der Charité Berlin – Betrachtung der Gründungsphase aus Sicht der Leitlinienrealität 2019/2020

in der Klinik für Urologie, Uroonkologie, robotergestützte und fokale Therapie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Univ.-Prof. Dr. med. M. Schostak

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Düsseldorf, den 24.12.2020

Julien Christian Kushner

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.