

Aus der Klinik für Urologie

(Prof. Dr. med. L. Trojan)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Einfluss der Zeit zwischen Diagnose
und Therapie des Prostatakarzinoms
mittels radikaler Prostatektomie auf
klinische und onkologische Parameter**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Hoai Nam David Rodehuts Kors

aus

Paderborn

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: PD Dr. med. M. Leitsmann

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. A. Freiherr von Hammerstein-Equord

Prüfungskommission

Referent/in: PD Dr. med. M. Leitsmann

Ko-Referent/in: PD Dr. med. A. Freiherr von Hammerstein-Equord

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 05.03.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Einfluss der Zeit zwischen Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms mittels radikaler Prostatektomie auf klinische und onkologische Parameter“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms.....	1
1.2 Pathologie des Prostatakarzinoms.....	2
1.3 Vorsorge und Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	3
1.3.1 Diagnostik.....	3
1.3.2 <i>Staging</i> /Umfelddiagnostik.....	6
1.3.3 Präoperative Risikostratifizierung.....	7
1.4 Therapie	8
1.4.1 Radikale Prostatektomie.....	8
1.5 Prognose	10
1.6 Fragestellung und Hypothese	13
2 Material und Methoden	15
2.1 Studienpopulation	15
2.2 Patientendaten und Parameter	15
2.3 Daten- und statistische Auswertung.....	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Patientenkollektiv	18
3.2 Demographische Daten und präoperative Patientencharakteristika.....	19
3.2.1 Alter	20
3.2.2 Prostatavolumen.....	20
3.2.3 PSA-Wert vor der Biopsie.....	20
3.2.4 TRUS (transrektaler Ultraschall) -gesteuerte Vorbiopsie.....	21
3.2.5 MRT-Fusionsbiopsie	22
3.2.6 <i>Gleason Score</i> (präoperativ).....	22
3.2.7 Klassifikation nach D'Amico und CAPRA.....	23
3.3 Perioperative Daten	24
3.3.1 Präoperativer PSA-Wert.....	24
3.3.2 Präoperative digitalrektale Untersuchung.....	24
3.3.3 OP-Dauer	25
3.3.4 Blutverlust während der Prostatektomie	25
3.3.5 Spezifische/individuelle OP-Daten der Patienten	26
3.3.6 T-Stadium	27
3.3.7 LK-Status und R-Status.....	28
3.3.8 <i>Gleason Score</i> (postoperativ).....	28
3.3.9 <i>Grading</i>	29
3.4 Postoperative Daten.....	30

3.4.1	Komplikationen.....	30
3.5	Parameter in Abhängigkeit zu den Zeitintervallen.....	31
3.5.1	Zeitintervall zwischen Prostatastanzbiopsie und radikaler Prostatektomie.....	31
3.5.2	Zeitintervall in Tagen zwischen Sicherung und Therapie.....	31
3.5.3	Präoperative Parameter in Abhängigkeit des Zeitintervalls.....	32
3.5.4	Perioperative Daten in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	39
3.5.5	Tumordaten in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	42
3.5.6	Postoperative Daten in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	51
3.6	Multivariate Auswertung.....	55
4	Diskussion.....	58
4.1	Interpretation der klinischen Parameter im Vergleich zur aktuellen Literatur.....	58
4.2	Demographische Daten im Vergleich.....	59
4.2.1	Individuelle Patientenparameter / mögliche <i>Confounder</i> (Alter; PSA-Werte; Prostatavolumen).....	59
4.2.2	Histologische Sicherung mittels Prostatastanzbiopsie.....	61
4.2.3	Zeitintervall (Prostatastanzbiopsie/ radikale Prostatektomie).....	62
4.3	Operative Daten im Vergleich zur Literatur.....	63
4.3.1	Perioperative Daten.....	63
4.3.2	Postoperative Daten.....	67
4.4	Onkologische Daten im Vergleich zur Literatur.....	69
4.4.1	pT-Stadium.....	69
4.4.2	LK-Status.....	70
4.4.3	R-Status.....	70
4.4.4	<i>Upgrading</i>	71
4.5	Interpretation der Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	75
4.6	Limitationen der Arbeit.....	76
5	Zusammenfassung.....	77
6	Anhang.....	79
6.1	Demographische Tabelle.....	79
6.2	Statistische Parameter.....	80
6.3	Zeitintervall in Tagen in Abhängig zur Risikogruppe (D'Amico/CAPRA).....	81
6.4	D'Amico-/CAPRA-Risikogruppen vs. Biopsieverfahren vs. Zeitintervall.....	82
6.5	CAPRA Risikogruppen in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	85
6.6	TNM-Klassifikation (UICC).....	87
7	Literaturverzeichnis.....	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart Patientenkollektiv	18
Abbildung 2: Patienten mit TRUS-Vorbiopsien.....	21
Abbildung 3: Patienten, die eine Fusionsbiopsie erhalten haben	22
Abbildung 4: CAPRA- vs. D'Amico-Klassifikation.....	23
Abbildung 5: präoperative digitalrektale Untersuchung (DRU)	25
Abbildung 6: spezifische OP-Daten.....	26
Abbildung 7: pT-Stadium des Prostatakarzinoms.....	27
Abbildung 8: Vergleich des Gradings präoperativ und postoperativ	29
Abbildung 9: postoperative Komplikationen.....	30
Abbildung 10: Zeitintervall in Tagen zwischen Biopsie und Prostatektomie.....	31
Abbildung 11: Δ -PSA in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	33
Abbildung 12: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	34
Abbildung 13: Präoperativer <i>Gleason Score</i> in Abhängigkeit zum Zeitintervall zwischen Biopsie und radikaler Prostatektomie	35
Abbildung 14: Zeitintervall in Abhängigkeit zur Risikogruppe (D'Amico)	37
Abbildung 15: Zeitintervall in Abhängigkeit zur Risikogruppe (CAPRA).....	38
Abbildung 16: Operativer Schwierigkeitsgrad in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	40
Abbildung 17: Nachresektionen in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	41
Abbildung 18: Nerverhalt in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	42
Abbildung 19: T-Stadium in Abhängigkeit zum Zeitintervall zwischen Biopsie und radikaler Prostatektomie.....	43
Abbildung 20: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	44
Abbildung 21: Postoperativer <i>Gleason Score</i> in Abhängigkeit zum Zeitintervall zwischen Biopsie und radikaler Prostatektomie	45
Abbildung 22: R-Status in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	46
Abbildung 23: <i>Upgrading</i> in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	47
Abbildung 24: <i>Upgrading</i> abhängig vom Zeitintervall und D'Amico (<i>low risk</i>).....	48
Abbildung 25: <i>Upgrading</i> abhängig vom Zeitintervall und D'Amico (<i>intermediate risk</i>).....	49
Abbildung 26: <i>Upgrading</i> abhängig vom Zeitintervall und D'Amico (<i>high risk</i>).....	50
Abbildung 27: postoperative Komplikationen in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	51
Abbildung 28: Anastomoseninsuffizienzen in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	52
Abbildung 29: Auftreten von Lymphozelen in Abhängigkeit zum Zeitintervall	53
Abbildung 30: postoperative Infekte in Abhängigkeit zum Zeitintervall.....	54
Abbildung 31: Einfluss relevanter Parameter auf ein <i>Upgrading</i> anhand einer ROC-Kurve.....	57
Abbildung 1A: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall und D'Amico (<i>low</i>)	82
Abbildung 2A: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall und D'Amico (<i>intermediate</i>)	83
Abbildung 3A: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall und D'Amico (<i>high</i>)	83
Abbildung 4A: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall und CAPRA (<i>low</i>)	84
Abbildung 5A: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall und CAPRA (<i>intermediate</i>)	84
Abbildung 6A: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall und CAPRA (<i>high</i>)	85
Abbildung 7A: CAPRA Risikogruppen in Abhängigkeit zum Zeitintervall (<i>Upgrading low risk</i> (CAPRA)).....	85
Abbildung 8A: CAPRA Risikogruppen in Abhängigkeit zum Zeitintervall (<i>Upgrading intermediate risk</i> (CAPRA)).....	86

Abbildung 9A: CAPRA Risikogruppen in Abhängigkeit zum Zeitintervall (<i>Upgrading (high risk</i> (CAPRA)).....	86
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. <i>Gleason Score</i> Übersicht.....	3
Tabelle 2. <i>Gleason Score</i> vs. <i>ISUP Grading</i>	6
Tabelle 3. D'Amico-Risikostratifizierung.....	7
Tabelle 4. Langzeitprognose nach der D'Amico-Klassifikation	11
Tabelle 5. <i>CAPRA Score</i>	12
Tabelle 6. Onkologisches <i>Outcome</i> abhängig vom <i>CAPRA Score</i>	13
Tabelle 7. Demographische Daten	19
Tabelle 8. Operative Parameter.....	24
Tabelle 9. LK- und R-Status	28
Tabelle 10. <i>Gleason Score</i> (postoperativ)	28
Tabelle 11. Multivariate Untersuchung bezüglich eines <i>Upgradings</i>	56
Tabelle 1A. Demographische Tabelle	79
Tabelle 2A. Statistische Parameter.....	80
Tabelle 3A. Zeitintervall in Abhängigkeit zur Risikogruppe (D'Amico).....	81
Tabelle 4A. Zeitintervall in Abhängigkeit zur Risikogruppe (CAPRA).....	81
Tabelle 5A. TNM-Klassifikation (UICC)	87

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CAPRA	<i>Cancer of the Prostate Risk Assessment</i>
CT	Computertomographie
DRU	digital-rektale Untersuchung
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBRT	<i>External Beam Radiotherapy</i> (Strahlentherapie)
fPSA	freies PSA
GS	<i>Gleason Score</i>
IIEF	<i>International Index of Erectile Function</i>
iPSA	initial gemessener PSA-Wert
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>
IQR	<i>Interquartile Range</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology Grades</i>
LK	Lymphknoten
mpMRT	multiparametrisches MRT
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	<i>Odds Ratio</i>
PI-RADS	<i>Prostate Imaging Reporting and Data System</i>
PROBOCOP	<i>Impact of Prostate Biopsy method on Clinical Outcome in Prostate Cancer</i>
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSMA-PET	prostataspezifisches Membranantigen Positronen-Emissions-Tomographie
RKI	Robert Koch-Institut
RRP	retropubische radikale Prostatektomie
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
WHO	World Health Organization

Δ -PSA Delta-PSA (Differenz aus präoperativen und präbiptischen PSA)

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist die am häufigsten gestellte Krebsdiagnose bei Männern in Deutschland und liegt bei der krebsspezifischen Mortalität auf einem der vorderen Plätze. Heutzutage gibt es eine Vielzahl an Therapieoptionen für das Prostatakarzinom, aus denen der Patient wählen kann, um den größten Therapieerfolg zu erreichen. Trotz der guten Studienlage zur Therapie des Prostatakarzinoms gibt es noch Faktoren, deren Einfluss auf die Genesung und die Rezidivneigung noch nicht hinreichend geklärt sind – wie die Zeit zwischen der Diagnose und Therapie. In Anbetracht der großen sozioökonomischen Bedeutung dieser Erkrankung für die Bevölkerung müssen diese weiter untersucht werden. Im Folgenden wird ein kurzer Einstieg in das Krankheitsbild des Prostatakarzinoms gegeben, welcher die Diagnostik, die für diese Arbeit relevante Therapieform (laparoskopisch-roboterassistierte Prostatektomie) wie auch die Prognose für betroffene Patienten umfasst. Zudem wird eine Hypothese zur Thematik dieser Arbeit formuliert.

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist aktuell in Deutschland und anderen Industrienationen die häufigste Krebsursache bei Männern. Hierzulande hat dieses Karzinom einen Anteil von ca. 25% an allen diagnostizierten Krebserkrankungen, was bedeutet, dass jährlich ungefähr 60.000 Männer neu erkranken (RKI 2019). In Deutschland beträgt die aktuelle altersstandardisierte Inzidenz 107,1 Erkrankte auf 100.000 Männer.

Das mittlere Erkrankungsalter lag in Deutschland im Jahr 2016 bei 72 und das mittlere Sterbealter im Jahr 2017 bei 80 Jahren (RKI 2019).

Im Jahr 2017 gab es 14.318 Prostatakarzinom-Sterbefälle in der Bundesrepublik, was einer standardisierten Sterberate von 18,8 gleichkam. Diese blieb seit dem Jahre 2007 ungefähr auf einem gleichbleibenden Niveau (RKI 2019). Insgesamt liegt das Prostatakarzinom bei den letalen Krebsursachen mit 11,3% auf dem zweiten Platz (Krebsgesellschaft 2019), weshalb es eine große Bedeutung für das Gesundheitswesen und die männliche Bevölkerung hat.

Die Risikofaktoren sind sehr divers und reichen von Alter, Ethnie, Ernährung, Lebensstil, Umwelteinflüssen bis hin zur familiären Disposition und Mutationen. Nachgewiesenermaßen handelt es sich bei dem Prostatakarzinom um eine Erkrankung des

höheren Alters, da über 80% der Patienten ein Alter > 65 Jahren aufweisen, weshalb ein steigendes Alter als Risikofaktor anzusehen ist (Daniyal et al. 2014). Zudem scheint ein westlicher Lebensstil mit einem höheren Risiko verbunden zu sein, an einem Prostatakarzinom zu erkranken (Rebbeck 2017).

Ein weiterer in der Literatur diskutierter Risikofaktor ist der Testosteronspiegel. Mehrere Studien konnten jedoch zeigen, dass ein hoher Testosteronspiegel in keinem Zusammenhang mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für ein Prostatakarzinom steht (Stattin et al. 2004; Wiren et al. 2007). Es sind jedoch noch weitere Studien notwendig, um die Risikofaktoren weiter zu verifizieren (Perdana et al. 2016).

1.2 Pathologie des Prostatakarzinoms

Bei dem Prostatakarzinom handelt es sich histologisch zu ca. 90% um ein Adenokarzinom, welches von dem Drüsengewebe der Prostata ausgeht. Diese Neoplasie betrifft meist die periphere Zone der Prostata. Des Weiteren liegen in 5 – 10% der Fälle andere histologische Typen des Prostatakarzinoms, wie zum Beispiel das duktales oder kleinzellige Prostatakarzinom, vor (Humphrey 2012).

Bei der histologischen Sicherung und zur Therapieplanung hat sich der sogenannte *Gleason Score* (siehe Tabelle 1) etabliert. Dieser letztmalig 2014 erneuerte Score teilt das bioptisch oder operativ gewonnene Drüsengewebe in fünf Differenzierungsgrade ein. *Gleason Score* 1 oder 2 bedeutet ein eher normal differenziertes Gewebe, während der Differenzierungsgrad 5 die komplette Entdifferenzierung vom Ursprungsgewebe bedeutet (Epstein et al. 2016).

Tabelle 1. *Gleason Score* Übersicht

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über den *Gleason Score* (Epstein et al. 2016).

<i>Gleason Score</i>	
Grad	Drüsen- und Gewebsmorphologie
1	Kleine, gleichförmige Drüsen
2	Drüsen liegen weit auseinander
3	Drüsen unregelmäßig, Infiltration von Randzellen
4	Wenige Drüsenzellen, unscharfer Tumorbereich
5	Keine Drüsen, Zellatypien

Auf die Diagnostik des Prostatakarzinoms sowie die Bedeutung des *Gleason Scores* hinsichtlich der Prognose und Therapie wird im Folgenden eingegangen.

1.3 Vorsorge und Diagnostik des Prostatakarzinoms

1.3.1 Diagnostik

Aktuell wird Männern nach den Leitlinien für das Prostatakarzinom die erste Vorsorgeuntersuchung ab einem Alter von 45 Jahren, bei erhöhtem Risiko ab 40 Jahren empfohlen, welche dann jährlich erfolgen sollte. Diese Vorsorgeuntersuchung beinhaltet ein Aufklärungsgespräch sowie eine digital-rektale Untersuchung (DRU). Auf Wunsch des Patienten kann eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) erfolgen (siehe Abschnitt 1.3.1.2).

Diese Bestimmung des PSA-Wertes im Blut ist im Gegensatz zu der DRU kostenpflichtig und wird nicht von den Krankenkassen übernommen, obwohl bereits mehrere Studien (z.B. *European Randomised study of Screening for Prostate Cancer [ERSPC]*) gezeigt haben, dass ein PSA-Screening die Mortalität des Prostatakarzinoms signifikant senken kann (Schroder et al. 2014). An dieser Stelle muss man jedoch auch auf Untersuchungen (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian [PLCO] Cancer Screening*) hinweisen, die keinen positiven Effekt hinsichtlich der Mortalität des Prostatakarzinoms durch ein PSA-Screening erbringen konnten. Es wird sogar

vor Überdiagnose sowie Übertherapie gewarnt, da diese die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinflussen können. Aufgrund dessen sollte der behandelnde Arzt im Vorfeld die Möglichkeit des Screenings und die daraus folgenden möglichen Konsequenzen mit dem Patienten gut kommunizieren (Ilic et al. 2013).

Die bildgebenden Verfahren (wie z. B. TRUS (transrektaler Ultraschall), MRT) sind für eine Vorsorgeuntersuchung primär nicht vorgesehen. Erst bei auffälligen Befunden wird dann eine weitere Diagnostik initiiert (Krebsgesellschaft 2019).

1.3.1.1 Digital-rektale Untersuchung

Wie bereits im Abschnitt über die Vorsorge erwähnt, spielen die DRU sowie der PSA-Wert eine wichtige Rolle in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Bei einem physiologischen Tastbefund sollte sich die Prostata prallelastisch und gewebeverschieblich tasten. Asymmetrien und Verhärtungen sind dagegen als karzinomsuspekt anzusehen. Eine Studie in Großbritannien zeigte, dass bei Patienten mit einem abnormen Tastbefund eine 42,3% Chance auf ein Prostatakarzinom besteht (Jones et al. 2018). Dieses belegt die Wichtigkeit dieser eher einfachen Art der Diagnostik. Dennoch sollte man eine alleinige DRU nicht zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms nutzen, da sie nur eine Spezifität und Sensitivität von unter 60% besitzt (Naji et al. 2018).

1.3.1.2 PSA-Wert

Vor der Bestimmung des PSA-Wertes sollte nach patientenspezifischen Risikofaktoren (z. B. Alter, familiäre Disposition (siehe Abschnitt 1.1) für ein Prostatakarzinom gesucht werden, um die Indikation zur Bestimmung des Wertes zu rechtfertigen.

Das PSA ist eine Serinprotease, die von den Drüsenzellen der Prostata gebildet wird. Die Serumkonzentration des PSA ist normalerweise sehr niedrig, da es nur bei Schädigung des Epithels der Prostata in die Blutbahn gelangt (Ohlendorf et al. 2017). Der PSA-Wert sollte unter 2,5 – 4 ng/ml (altersabhängig) liegen, höhere Werte sind als karzinomsuspekt anzusehen (Catalona 2018). An dieser Stelle sollte man aber beachten, dass es verschiedene äußere Einflüsse gibt, welche den PSA-Wert verfälschen könnten, wie z. B. eine akute Entzündung (Prostatitis), eine benigne Prostat hyperplasie, eine Manipulation durch einen Katheter oder eine DRU (Bernal-Soriano et al. 2019). Deshalb sollte man vor der manuellen Untersuchung dem Patienten Blut zur PSA-Bestimmung abnehmen, um diesen Wert nicht zu verfälschen.

Neben dem absoluten PSA-Wert gibt es auch weitere Interpretationsmöglichkeiten dieses Wertes, welche auf ein Prostatakarzinom hinweisen können. Ein Anstieg des PSA-Wertes von $> 0,75$ ng/ml pro Jahr (*PSA-Velocity*) könnte auf ein Karzinom (Carter et al. 1992) und ein sehr schneller Anstieg von > 2 ng/ml pro Jahr auf ein inkurables Prostatakarzinom hinweisen (Catalona 2018).

Die *PSA-Density* beschreibt das Verhältnis von PSA-Wert und Volumen der Prostata (Ohlendorf et al. 2017), wird jedoch in der Europäischen Leitlinie für das Prostatakarzinom eher als zweitrangig bei der Diagnose und Risikostratifizierung angesehen (EAU 2020).

Des Weiteren haben Studien gezeigt, dass ein Anteil von $< 20\%$ des freien PSA (fPSA) nicht nur als karzinomsuspekt anzusehen ist, sondern auch ein Hinweis auf ein aggressives Prostatakarzinom sein könnte (Masieri et al. 2012).

Der PSA-Wert kann jedoch nicht nur zur Früherkennung genutzt werden, sondern auch zur Verlaufskontrolle nach bzw. im Rahmen einer Therapie oder als Indiz für ein Fortschreiten der Erkrankung. Zum Beispiel könnte ein PSA-Wert von $> 0,2$ ng/ml (absolut) nach radikaler Prostatektomie bzw. > 2 ng/ml (über den Nadir) nach primärer Strahlentherapie ein Hinweis für einen biochemischen Rezidiv oder auch ein Zeichen für mögliche Metastasen sein (Stephenson et al. 2006).

1.3.1.3 Histologische Sicherung/ Prostata-Biopsie

Um einen Verdacht auf ein Prostatakarzinom durch einen suspekten Tastbefund oder pathologischen PSA-Wert zu bestätigen, sieht der nächste Schritt der Diagnostik eine Gewebegewinnung mittels einer Prostata-Biopsie vor (EAU 2020). Diese wird standardmäßig meistens mittels eines TRUS (transrektaler Ultraschall) -gesteuerten Verfahrens durchgeführt, bei dem systematisch transrektal aus beiden Prostatalappen circa zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen werden (EAU 2020).

Des Weiteren ist auch eine transperineale Biopsie möglich (Hara et al. 2008). An großen Zentren etabliert sich zurzeit ein neues Verfahren, die sogenannte MRT-TRUS-Fusionsbiopsie. Bei dieser Methode werden zuvor angefertigte multiparametrische (mp)MRT-Aufnahmen der Prostata des Patienten mittels einer 3D-Fusion und Ko-Registrierung der 3D-Volumina (TRUS und mpMRT) zusammengeführt. Die so angefertigten Aufnahmen werden anhand der PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) -Klassifikation eingeteilt. Die Einteilung erfolgt in fünf Grade, wobei Grad 1 höchstwahrscheinlich benigne und Grad 5 höchstwahrscheinlich maligne ist (Yang et al. 2018). Diese neue Methode ermöglicht den Untersuchern, eine gezielte systematische

Gewebeentnahme in karzinomsuspekten Bereichen vorzunehmen, welches die Detektionsraten gegenüber der konventionellen Biopsie um das Zwei bis Dreifache steigert (Radtke et al. 2015).

Anhand der durch die Biopsie gewonnenen Gewebezylinder lässt sich der zuvor genannte *Gleason Score* (siehe Tabelle 1) bestimmen, welcher eine wichtige Rolle bei der Therapieplanung und Risikoklassifizierung spielt. Hierbei wird eine Summe aus zwei *Gleason Scores* gebildet, wobei nach der Biopsie der häufigste mit dem am schlechtesten differenzierten und nach der radikalen Prostatektomie der häufigste mit dem zweithäufigsten *Score* addiert wird, sodass sich beispielsweise ein Gesamt *Gleason Score* von $3 + 3 = 6$ ergibt.

Seit dem Jahr 2014 gibt es eine weitere Einteilung nach ISUP in fünf Grade (*International Society of Urological Pathology Grades*), welche relevante Unterschiede zwischen den gleichen *Gleason Scores* aufgreift (siehe Tabelle 2). Ein Beispiel ist der *Gleason Score* von 7, welcher aus der Summe $3 + 4$ (7a) und $4 + 3$ (7b) entstehen kann, welches wiederum einen Unterschied für die Therapie und Prognose bedeuten kann (EAU 2020).

Tabelle 2. *Gleason Score* vs. ISUP Grading

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht und Gegenüberstellung des *Gleason Score* und ISUP-Grades (EAU 2020).

<i>Gleason Score</i>	ISUP-Grade
2 – 6	1
7a (3 + 4)	2
7b (4 + 3)	3
8 (4 + 4; 3 + 5; 5 + 3)	4
9 – 10	6

1.3.2 Staging/Umfelddiagnostik

Nach der histologischen Sicherung des Prostatakarzinoms erfolgt als nächster Schritt das *Staging*. Die Stadieneinteilung soll anhand der aktuellen UICC-Klassifikation erfolgen (siehe Abschnitt 6.6). In der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom wird empfohlen, bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom (Stadium T1 – 2 N0 M0) eine Einteilung in drei Risikogruppen vorzunehmen, die sich wie folgt zusammensetzen:

- *low risk*: PSA ≤ 10 ng/ml und *Gleason Score* 6 und cT-Kategorie 1c, 2a
- *intermediate risk*: PSA $> 10 - 20$ ng/ml oder *Gleason Score* 7 oder cT-Kategorie 2b

- *high risk*: PSA > 20 ng/ml oder *Gleason Score* \geq 8 oder cT-Kategorie 2c

Aufgrund niedriger Sensitivität und Spezifität sollen bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil keine zusätzlichen bildgebenden Verfahren genutzt werden. Bei Patienten mit einem intermediären Risikoprofil kann – abhängig von der Leitlinie – evtl. eine Knochenszintigrafie durchgeführt werden. Bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil oder sogar Symptomatik wie Knochenschmerzen oder einem lokal fortgeschrittenen Karzinom (Stadium T3/T4) soll eine weiterführende bildgebende Diagnostik erfolgen. Zu den durchzuführen Untersuchungen gehören eine MRT- oder CT-Untersuchung des Beckens und/oder Abdomens sowie eine Knochenszintigrafie mit ^{99m}Tc (Krebsgesellschaft 2019). Der Einsatz der neuen PSMA-PET-Untersuchungen wird von den Krankenkassen bisher nicht übernommen und ist aktuell Gegenstand flammender Diskussionen.

1.3.3 Präoperative Risikostratifizierung

Die Risikostratifizierung spielt eine wichtige Rolle bei der Wahl der passenden Therapie und zur Prognosebestimmung des Patienten. In die Risikoklassifizierung gehen der PSA-Wert, der *Gleason Score* sowie das cT-Stadium ein. Aktuell findet die Einteilung des Rezidivrisikos nach erfolgreicher Therapie am häufigsten nach D’Amico statt (Cooperberg et al. 2005), wobei es auch andere komplexere Modelle zur Risikostratifizierung wie zum Beispiel den CAPRA *Score* (*Cancer of the Prostate Risk Assessment*) gibt (siehe Tabelle 5). Die Stratifizierung und Anwendungsweise der D’Amico-Klassifikation wird in der nachfolgenden Tabelle (siehe Tabelle 3) dargestellt.

Tabelle 3. D’Amico-Risikostratifizierung

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht und Definition der D’Amico-Risikostratifizierung (EAU 2020).

Definition			
<i>low risk</i>	<i>intermediate risk</i>	<i>high risk</i>	
PSA unter 10 ng/ml	PSA von 10 bis 20 ng/ml	PSA über 20 ng/ml	jeder PSA-Wert
und <i>Gleason Score</i> unter 7	oder <i>Gleason Score</i> 7	oder <i>Gleason Score</i> über 7	jeder <i>Gleason Score</i>
und cT1 bis cT2a	oder cT2b	oder cT2c	cT3 bis cT4

PSA = prostataspezifisches Antigen

1.4 Therapie

Bei dem Prostatakarzinom gibt es zurzeit eine Vielzahl an Therapie-Möglichkeiten, welche sich nach der Ausprägung des Prostatakarzinoms, den Bedürfnissen und etwaigen Komorbiditäten des Patienten richten.

Zudem können Risikoklassifikation, wie z. B. nach D'Amico dabei unterstützen, die optimale Therapie für den Patienten zu finden und zu initiieren (EAU 2020). Im Folgenden wird auf die radikale Prostatektomie als primäre Therapieform dieser Arbeit eingegangen.

1.4.1 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie ist eine kurative Therapieform des lokal begrenzten Prostatakarzinoms und hat bereits in vielen Studien einen Überlebensvorteil, insbesondere bei Patienten mit einem mittleren und hohen Risikoprofil nach D'Amico, bewiesen. Im Schnitt verlängerte sich die Überlebenszeit um 2,9 Jahre bei Patienten, die eine radikale Prostatektomie erhielten, im Vergleich zu Patienten mit demselben Risikoprofil (bei lokal begrenztem Prostatakarzinom), bei denen ein *watchful waiting* als primäre Therapie durchgeführt wurde (Bill-Axelson et al. 2018).

Ziel der Operation ist es, die komplette Prostata (R0-Resektion) inklusive Kapsel, Samenblasen, unter Schonung des anliegenden Nervenbündels (falls onkologisch möglich) (*Nervi cavernosi*, erektile Funktion) zu entfernen und anschließend eine suffiziente Anastomose der Harnröhre mit der Harnblase zu schaffen (Hatzinger et al. 2012).

Aktuell gibt es mehrere Varianten zur Durchführung einer radikalen Prostatektomie, die von der offenen Methode bis zu laparoskopischen oder roboterassistierten (DaVinci-System) Verfahren reichen (EAU 2020). Bei der roboterassistierten radikalen Prostatektomie hat sich gezeigt, dass sie einen signifikanten Vorteil in Bezug auf geringere Blutverluste und kürzere OP-Dauer gegenüber der konventionellen offenen Operation hat (Yaxley et al. 2016). Zu einem langfristigen Vorteil hinsichtlich onkologischer Parameter und funktionellem *Outcome* (erektile Funktion, Inkontinenz) gibt es zurzeit noch keine hinreichenden Studien (EAU 2020), weshalb aktuell keine Operationsform der radikalen Prostatektomie als am besten angesehen werden kann. Trotzdem scheint sich die laparoskopische roboterassistierte Prostatektomie als Goldstandard zu etablieren.

Ein weiterer Schritt während der Operation ist die Entfernung von Fettgewebe, welches anterior der Prostata liegt, da es dort auch zu einer Infiltration von Lymphgewebe kommen

kann, welche dann mit in die endgültige Tumorformel und somit in die Prognose des Patienten mit einfließen kann (Weng et al. 2018).

1.4.1.1 Komplikationen der radikalen Prostatektomie

Im Rahmen der radikalen Prostatektomie kann es im Verlauf zu verschiedenen intra- und postoperativen Komplikationen kommen, welche einen Einfluss auf den Therapieerfolg wie auch auf die Lebensqualität des Patienten haben können.

Intraoperativ kann es beispielsweise zu einem Blutverlust kommen. Selten ist jedoch, dass eine Transfusion im Anschluss an die Operation notwendig ist. In einer Studie wurde gezeigt, dass es bei nur 3,8 – 5,4% der Patienten zu einem signifikanten Blutverlust mit anschließender Transfusion kam (Djavan et al. 2012). Erwähnenswert ist, dass im direkten Vergleich der Formen der radikalen Prostatektomie die laparoskopischen roboterassistierten Prostatektomien den offen retropubischen Prostatektomien hinsichtlich des Blutverlustes überlegen sind (Healy und Gomella 2013).

In einer Studie wurde beschrieben, dass es zu keinem schlechteren onkologischen Ergebnis bei den Patienten mit einem erhöhten Blutverlust während der Prostatektomie kam (Boehm et al. 2015).

Komplikationen eines postoperativen Infektes (lokal wie auch systemisch) können die Genesung des Patienten nach der radikalen Prostatektomie negativ beeinflussen und den Krankenhausaufenthalt verlängern (Ramsay et al. 2012).

Die Anastomoseninsuffizienz ist eine weitere Komplikation, welche die Heilung des Patienten beeinträchtigen und zu einem prolongierten Krankenhausaufhalt führen kann. Für die Langzeitgenesung hinsichtlich erektiler Funktion, Inkontinenz und Blasenhalbkontraktur konnte jedoch kein negativer Effekt dieser postoperativen Komplikation nachgewiesen werden (Rebuck et al. 2011).

Insgesamt hat sich bei den Anastomoseninsuffizienzen ein Vorteil bei den roboterassistierten Prostatektomien gegenüber den offen chirurgisch durchgeführten Operationen gezeigt (Ramsay et al. 2012).

Weitere postoperative Komplikationen sind Lymphozelen (Lymphflüssigkeit gefüllter Hohlraum ohne Endothelauskleidung), die nach einer radikalen Prostatektomie auftreten können. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens hängt mit dem Ausmaß der durchgeführten Lymphadenektomie zusammen, weshalb die Notwendigkeit und der Nutzen einer Lymphadenektomie in der Literatur kontrovers diskutiert wird. Denn je ausgeprägter diese

war, desto wahrscheinlicher kam es postoperativ zu Lymphozelen und desto länger war die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Briganti et al. 2006).

Eine funktionelle Komplikation ist hingegen die erektile Dysfunktion, welche insbesondere bei Nichtschonung des Nervenbündels auftreten kann. Studien haben gezeigt, dass zwölf Monate nach dem Eingriff bis zu 74% der Patienten an einer erektilen Dysfunktion leiden können, wobei es Unterschiede je nach Eingriffsart gibt. Patienten, welche die radikale Prostatektomie roboterassistiert durchführen ließen, hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit (70%), an einer erektilen Dysfunktion zu leiden, als Patienten, bei denen der Eingriff offen retropubisch durchgeführt wurde (Haglund et al. 2015).

Des Weiteren kann es nach einer radikalen Prostatektomie zu einer Harninkontinenz bei den Patienten kommen. Für diese Inkontinenz konnten verschiedene Risikofaktoren ermittelt werden, welche ein Auftreten dieser Komplikation begünstigen. Zum einen steigt das Risiko für eine postoperative Inkontinenz mit dem Patientenalter und dem Gewicht, zum anderen können auch OP-spezifische Faktoren wie z. B. die Resektion von Nervenbündeln Einfluss nehmen (Sacco et al. 2006). Die Art der radikalen Prostatektomie hat keinen nachgewiesenen Einfluss auf ein mögliches Auftreten einer postoperativen Harninkontinenz (EAU 2020).

1.5 Prognose

Die Prognose des Prostatakarzinoms ist sehr unterschiedlich, da viele Faktoren einen Einfluss auf die Progredienz des Karzinoms und das Überleben des Patienten haben. Für Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, kann man die Risikostratifizierung nach D'Amico nutzen, welche in Tabelle 4 verdeutlicht wird.

Tabelle 4. Langzeitprognose nach der D'Amico-Klassifikation

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der Langzeitprognose nach der Klassifikation nach D' Amico (D'Amico et al. 2003).

Risiko	Kriterien	10-Jahres-Risiko PSA-Progress nach RRP	10-Jahres-Mortalität nach RRP
<i>low risk</i>	PSA < 10 ng/ml und <i>Gleason Score</i> ≤ 6	17%	1%
<i>intermediate risk</i>	PSA 10 – 20 ng/ml oder <i>Gleason Score</i> = 7	54%	4%
<i>high risk</i>	PSA > 20 ng/ml oder <i>Gleason Score</i> > 7	71%	11%

RRP = retropubische radikale Prostatektomie; PSA = prostataspezifisches Antigen

Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor nach stattgehabter Therapie ist die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (auch als PSA-Verdopplungszeit angegeben), welche neben der Tumorlast in der Stanzbiopsie und anderer klinischer Parameter in den sogenannten CAPRA *Score* einfließt. Dieser *Score* verbessert nochmals die Prognosevorhersage für das Prostatakarzinom und wurde anhand der CaPSURE-Studie (*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*) entwickelt (Cooperberg et al. 2009). Auch hier wird die Prognose nach radikaler Prostatektomie beleuchtet und in tabellarischer Form verdeutlicht (siehe Tabelle 5 und 6). Weitere Faktoren, die für die Prognose des Patienten wichtig sind, sind positive Schnittränder im Resektat der Prostata (R-Status), Lymphknotenbefall (LK-Status), eine extrakapsuläre Ausbreitung des Karzinoms und ein Befall der Samenblasen. Studien haben gezeigt, dass positive Schnittränder mit einem höheren Risiko für ein biochemisches Rezidiv und einer deutlich verschlechterten Prognose für den Patienten einhergehen (Zhang et al. 2018). Auch Lymphknotenmetastasen (Luchini et al. 2017) oder eine extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors sind mit einem aggressiveren Karzinom sowie auch mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit verbunden (Wibmer et al. 2019) und verschlechtern ebenfalls die Prognose für den Patienten.

Tabelle 5. CAPRA Score

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der CAPRA-Klassifikation (Cooperberg et al. 2009).

Risikofaktor	Kriterien	Punkte
Patientenalter	unter 50 Jahre	0
	über 50 Jahre	1
PSA-Wert	unter 6 ng/ml	0
	über 6 bis 10 ng/ml	1
	über 10 bis 20 ng/ml	2
	über 20 bis 30 ng/ml	3
	über 30 ng/ml	4
Gleason Score (Biopsie)	kein Typ 4 oder 5	0
	Sekundärtyp 4 oder 5	1
	Primärtyp 4 oder 5	3
T-Stadium	T1 bis 2	0
	T3	0
Anteil an positiven Biopsien	unter 34%	0
	über 34%	1

PSA = prostataspezifisches Antigen

Tabelle 6. Onkologisches *Outcome* abhängig vom CAPRA Score

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht des onkologischen *Outcomes* abhängig vom CAPRA Score (Cooperberg et al. 2009).

CAPRA Score	0 – 1	2	3	4	5	6	> 7
R1-Status	8 – 24%	15 – 26%	16 – 31%	18 – 42%	26 – 44%	44 – 53%	42 – 58%
Ausdehnung extrakapsulär	6 –14%	16 – 19%	23 – 26%	26 – 40%	44 – 55%	51 – 56%	68 – 86%
Infiltration der Samenbläschen	1 – 2%	3 – 4%	4 – 6%	9 – 11%	13 – 21%	22%	27– 47%
LK-Metastasen	0 – 1%	1 – 3%	2%	1 – 4%	3 – 11%	4 – 11%	3– 34%
3 Jahre progressionsfrei	92 – 95%	84 – 95%	76 – 87%	73 – 82%	67 – 70%	46 – 72%	35– 50%
5 Jahre progressionsfrei	86 – 91%	75 – 91%	65 – 83%	60 – 74%	52 – 61%	29 – 62%	20– 30%

R1-Status = positiver Resektionsrand; LK = Lymphknoten

Anhand dieser Tabellen wird letztendlich deutlich, dass es viele verschiedene Faktoren gibt, welche in die Prognosebestimmung eines Patienten mit einfließen können und es schwierig ist, pauschal über die Prognose eines an einem Prostatakarzinom erkrankten Patienten zu urteilen.

1.6 Fragestellung und Hypothese

Nach der kurzen Einführung in das Krankheitsbild des lokalisierten Prostatakarzinoms mit seinen vielen klinischen Variablen stellt sich nun die Frage, ob das Zeitintervall von der Diagnosesicherung bis zur Behandlung (hier: radikale Prostatektomie) einen relevanten Einfluss auf onkologische und klinische Parameter hat.

Die Entwicklung des PSA in seinem absoluten Wert und in seiner Anstiegsgeschwindigkeit, die Ausdehnung des Tumors (T-Stadium), der Befall von Lymphknoten (LK-Status) oder die histologische Differenzierung (*Gleason Score*) spielen für die Prognose des Patienten eine wichtige Rolle.

Wenn der PSA-Wert über den zeitlichen Verlauf zwischen Diagnose und radikaler Prostatektomie konstant ansteigt oder sich der *Gleason Score* oder das T-Stadium im Vergleich zum präoperativen Befund (*Upgrading/Upstaging*) verschlechtern, muss man sich fragen ob ein größeres Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und der Therapie am Beispiel der radikalen Prostatektomie ein schlechteres Ergebnis für den Patienten bedingt (onkologisch, aber auch klinisch mit z. B. vermehrt Komplikationen, schlechteren OP-Bedingungen bei fortgeschrittenem Befund, schlechteren funktionellen Ergebnissen).

Insbesondere in Pandemie-Zeiten, in der elektive Operationen verschoben werden, könnte sich diese Verzögerung negativ auf den Verlauf des Patienten auswirken. Aber auch ohne die aktuelle Pandemie stellt die Diagnose Krebs für viele Patienten eine herausfordernde Situation dar, welche eine Vielzahl an wichtigen Entscheidungen für den Patienten bedeutet und nicht selten eine Verzögerung der definitiven Therapie mit sich bringt. Neben der Auseinandersetzung mit der Diagnose Krebs muss sich der Patient auch mit den möglichen Therapieformen auseinandersetzen. Unabhängig von verschobenen Operationen kann auch dieser Prozess mitunter Monate bis zur endgültigen Therapie dauern (Park et al. 2014; Westerman et al. 2019).

Es gibt bereits Studien, die kaum Nachteile durch eine Verzögerung der Operation für den Prostatakarzinom-Patienten zeigen, insbesondere kein Risiko, für ein postoperatives *Upgrading* oder für ein biochemisches Rezidiv (Engl et al. 2020; Graefen et al. 2005; Jo et al. 2017; Westerman et al. 2019).

Andere Studien wiederum zeigen eine Relevanz der Zeitspanne zwischen der Biopsie und der radikalen Prostatektomie, besonders bei *intermediate risk* und *high risk* Karzinomen (Westerman et al. 2019; Zanaty et al. 2018).

Aufgrund der noch nicht vollständig geklärten Studienlage wird sich diese Arbeit mit der Fragestellung des Einflusses des Faktors Zeit auf den frühen Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms befassen. Gerade in Pandemie-Zeiten ist diese Fragestellung auch für unsere Abteilung von besonderem Interesse, um einerseits den Patienten besser beraten und andererseits die vorhandenen Kapazitäten priorisiert verteilen zu können. Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass ein längeres Zeitintervall zwischen Prostatakarzinomdiagnose und radikaler Prostatektomie zu einer signifikanten Verschlechterung der perioperativen Parameter und postoperativen onkologischen Ergebnisse (PSA, *Gleason Score/Grade*, Stadium, Lymphknotenbefall) im Vergleich zu den Parametern der Diagnosestellung führt.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die Daten, die in dieser Dissertation vorgestellt und analysiert werden, sind anhand einer klinischen Patientenkohorte aus der PROBOCOP-Studie (*Impact of Prostate Biopsy method on Clinical Outcome in Prostate Cancer*) der Universitätsmedizin Göttingen (Klinik für Urologie) erfasst worden. Hier handelt es sich um ein monozentrisches, prospektives, nicht-randomisiertes, unverblindetes, offenes, nicht-interventionelles klinisches Beobachtungsstudiendesign. Im Rahmen der PROBOCOP Studie werden Patientendaten prospektiv erfasst und retrospektiv analysiert. Alle Patienten haben vor der Aufnahme in der Studie mittels eines standardisierten Aufklärungsformulars eingewilligt und der Analyse ihrer Daten zugestimmt. Der Ethikantrag für diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Göttingen geprüft und genehmigt (Ethikantrag 27/9/17 vom September 2017/ Ammendment Mai 2018 mit prospektivem/retrospektiven Einschluss der Patienten).

Eingeschlossen wurden PROBOCOP-Patienten, die zwischen 01/2016 und 12/2019 eine laparoskopische roboterassistierte radikale Prostatektomie (DaVinci) bei einem stanzbiopsisch gesicherten Prostatakarzinom erhalten haben. Insgesamt betrug die vorgesehene Populationsgröße für die Studie dieser Dissertation $N = 600$ Patienten, mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom. Die Einschlusskriterien der Patienten waren ein histologisch gesichertes Prostatakarzinom, wobei es nicht entscheidend war, ob die Sicherung extern oder in domo erfolgt war, und die Durchführung einer radikalen Prostatektomie in domo. Ausgeschlossen wurden Patienten mit unvollständigen Daten und unbekanntem Zeitraum zwischen Diagnosesicherung und Operation.

2.2 Patientendaten und Parameter

Es wurden die relevanten Parameter erfasst, die zu der Indikation der Prostatastanzbiopsie (ein pathologisch erhöhter PSA-Wert oder eine tastsuspekte Prostata) und zu dem Karzinomverdacht geführt hatten.

Im Weiteren wurden Zeitpunkt, PSA-Wert und *Gleason Score* der Prostatastanzbiopsie ermittelt, das Prostatavolumen, die Art der Biopsie sowie das Zeitintervall in Tagen, welches zwischen Sicherung und definitiver Therapie (radikale Prostatektomie) lag.

Zusätzlich wurde anhand der geläufigen Risikoklassifikationen nach D'Amico und CAPRA jedem Patienten eine Risikogruppe zugeteilt (siehe 1.5.). Diese Risikogruppen waren bei der Auswertung der Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Parametern und zur Interpretation der Ergebnisse notwendig.

Neben den präoperativen Daten (Alter, PSA-Werte, Prostatavolumen, präoperativer *Gleason Score*, Zeitintervall zwischen Prostatastanzbiopsie und radikaler Prostatektomie) wurden auch perioperative Parameter während der laparoskopischen robotisch assistierten radikalen Prostatovesikulektomie erfasst. Diese umfassten die Eingriffsdauer in Minuten, den Blutverlust in Millilitern, den Erhalt bzw. einseitigen Erhalt bzw. Nichterhalt der Erektionsnerven, eine etwaige Nachresektion bei positiven intraoperativen Schnitträndern (R1-Status) wie auch einen subjektiv durch die Operateure empfundenen, erhöhten Schwierigkeitsgrad des Eingriffs.

Nach der operativen Therapie erfolge eine Begutachtung des Prostataresektates durch das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Göttingen. Nach dieser histologischen Untersuchung wurde das pT-Stadium, der postoperative *Gleason Score* sowie der N-Status dokumentiert und das TNM Stadium nach der aktuell international geltenden UICC-Klassifikation (siehe 6.6) festgehalten. Insbesondere der postoperative *Gleason Score* spielt eine wichtige Rolle im Rahmen dieser Dissertation, da hiervon ein mögliches *Upgrading* zum präoperativen Score bewertet werden kann.

Zuletzt wurden postoperative Komplikationen festgehalten. Diese beinhalteten das Auftreten eines postoperativen Infektes, einer Anastomoseninsuffizienz und/oder einer Lymphozelenbildung. Der Zeitraum für dieses Nachsorge begann postoperativ für jeden Patienten und war bis zum Ende der Analyse und Auswertung der Patientendaten (11/2020) begrenzt.

2.3 Daten- und statistische Auswertung

Zur Niederschrift der Dissertation fand Microsoft Word für Windows Anwendung. Alle hier aufgeführten Microsoft-Office-Programme entsprechen der Version 16.30, für die eine Office-365-Abonnement-Lizenz vorliegt. Die erhobenen Daten wurden anonymisiert in Microsoft Excel für Windows eingepflegt. Die deskriptive Statistik, Tabellen und Abbildungen entstammen diesem Programm.

Die relevanten prä-, peri- und postoperativen Parameter wurden in Zusammenhang zu dem Zeitintervall der einzelnen Patienten in Tagen zwischen Diagnosestellung und operativer Versorgung statistisch untersucht.

Zunächst wurden die präoperativen Daten der Patienten (Alter, PSA-Werte, Prostatavolumen, DRU-Befund [präoperativ], präoperativer *Gleason Score*) Risikogruppen (D'Amico und CAPRA) zugeordnet und im Folgenden in definierte Zeitintervallgruppen eingefügt, sodass eine Untersuchung auf etwaige Zusammenhänge stattfinden konnte. Dieses Vorgehen wurde dann bei den perioperativen Daten (Blutverlust, OP-Dauer, Schwierigkeitsgrad der Operation), postoperativen Parametern (Komplikationen) und onkologischen Parametern (R-Status, *Upgrading*, T-Stadium, postoperativer *Gleason Score*) wiederholt, wodurch eine genaue Untersuchung aller entscheidenden Parameter möglich wurde.

Die univariaten Analysen kontinuierlicher und kategorialer Parameter erfolgten mittels Wilcoxon/Mann-Whitney-U-Test oder t-Test für Mittelwerte, wenn normal verteilt. Der Chi-Quadrat-Test wurde in der Arbeit als Unabhängigkeitstest zur Bestimmung signifikanter Unterschiede zwischen Parametern oder Gruppen verwendet. Eine Korrelationsanalyse wurde für zutreffende Parameter durchgeführt und anhand Pearson's R der Korrelationskoeffizient bestimmt. Bei allen Analysen wurden fehlende Beobachtungen nicht eingeschlossen. Die Berechnung erfolgte in XLSTAT (XLSTAT 2020 Ver. 4.1, Addinsoft, New York, USA).

Die weiteren statistischen Berechnungen einschließlich der multivariaten Analyse wurden mit dem R-Statistikprogrammpaket durchgeführt (R Ver. 3.6.0 und RStudio Ver. 1.1.959 2018, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Grundsätzlich wurde in dieser Arbeit ein Signifikanzniveau von 5% ($p \leq 0,05$) verwendet.

Für die Darstellung der binären logistischen Analyse wurde eine graphische Abbildung mittels *Receiver Operating Characteristic* (ROC) und dem dazugehörigen Maß für die Qualität, *Area under the curve* (AUC), verwendet. Der Bereich des AUC-Wertes befindet sich zwischen 0,5 und eins. Je dichter dieser einem Wert von 0,5 kommt, desto geringer ist die Signifikanz zwischen den zu beobachtenden Messgrößen. Für Werte nahe eins gilt das gegensätzliche Ereignis.

Das Literaturverzeichnis entstand durch die Nutzung von EndNote™ (Ver. X8.2, 2018, Clarivate Analytics, Boston, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv in dieser Dissertation bestand aus 528 Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom. Die Patientenkohorte wurde in drei Hauptgruppen bezüglich des Zeitraum zwischen Biopsie und radikaler Prostatektomie eingeteilt (siehe Abbildung 1). Für 98 Patienten lag die Zeitspanne zwischen 0 – 45 Tage, für 252 Patienten 46 – 90 Tage und für 150 Patienten über 90 Tage.

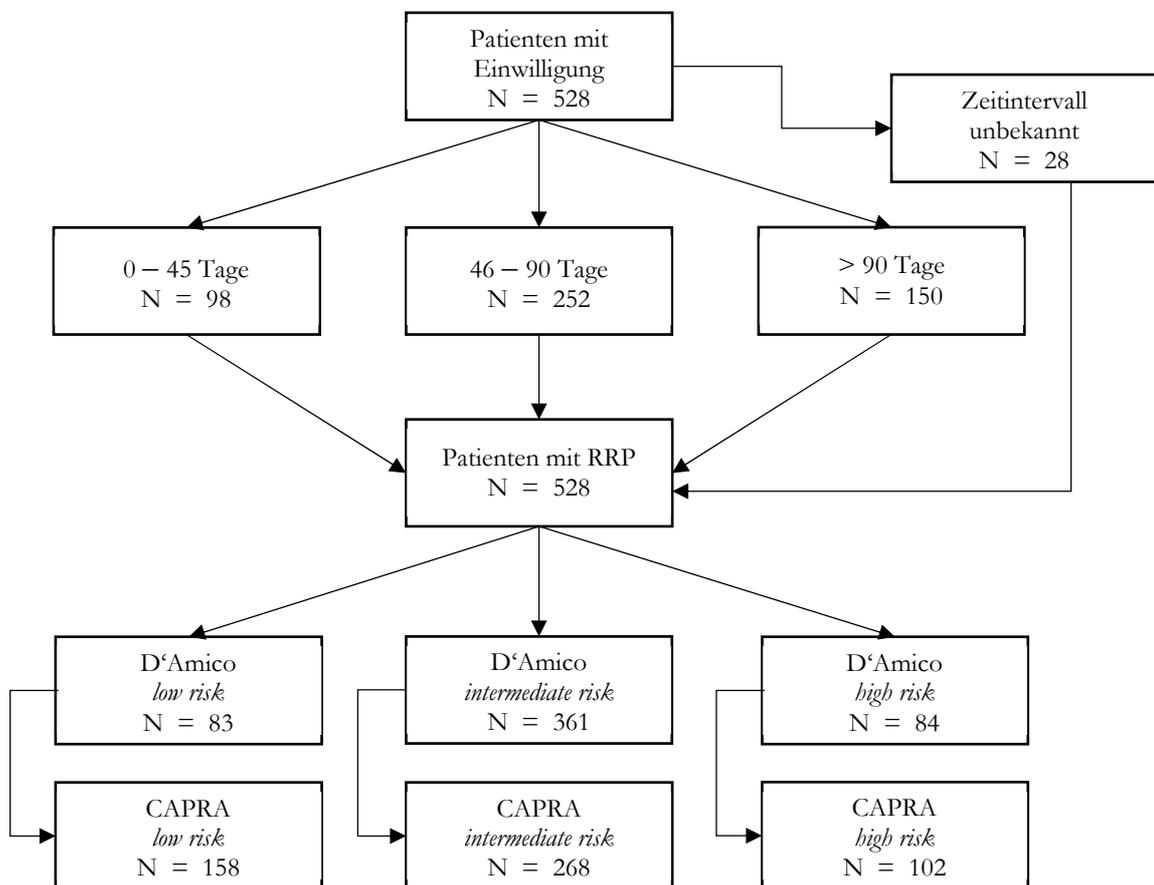


Abbildung 1: Flowchart Patientenkollektiv Darstellung des Patientenkollektives der Arbeit mit Aufteilung in Zeitintervallgruppe (0 – 45 Tage; 46 – 90 Tage; > 90 Tage) sowie nach den Risikoklassifikation nach D'Amico und CAPRA. RRP = retropubische radikale Prostatektomie

Nach radikaler Prostatektomie konnte die Kohorte nach endgültigem histopathologischen Ergebnis in drei Risikogruppen nach D'Amico eingeteilt werden. 83 Patienten kamen in die

low risk Gruppe, 361 in die *intermediate risk* und 84 in die *high risk* Gruppe. Nach der Einteilung in die jeweiligen D'Amico-Gruppen wurde des Weiteren auch die Einteilung des Kollektivs nach CAPRA durchgeführt. Anhand dieser Klassifikation wurden 158 Patienten der *low risk*, 268 der *intermediate risk* und 102 *high risk* Risikogruppe zugeteilt. Zwischen den beiden Einteilungen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden (siehe Abschnitt 3.5.3.4; 3.5.3.5).

3.2 Demographische Daten und präoperative Patientencharakteristika

Tabelle 7. Demographische Daten

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht der demographischen Daten und präoperativen Patientencharakteristika.

Demographische Daten präoperativ							
	Alter (Jahre)	Drüsen- größe (ml)	PSA initial (ng/ml)	Zeitintervall (Biopsie- Prostatekto- mie) (Tagen)	Gleason Score präop.	Anzahl Patienten	
Min.	44,0	5,0	0,8	12,0	6	121	23%
1.IQR (25%)	61,6	30,0	5,9	51,0	7a	202	38%
Mittelwert	66,4	45,3	13,7	105,7	7b	107	20%
Median	67,1	40,0	8,1	70,0	8	70	13%
SD	6,9	22,4	30,6	220,2	9	25	5%
3.IQR (75%)	71,4	52,3	12,3	97,0	10	3	1%
Max.	80,9	170,0	546,0	4200,0			
N	528	528	519	500	N	528	100%

IQR = *interquartile range*; SD = Standardabweichung; N = Patientenzahl.

3.2.1 Alter

Der Mittelwert des Alters des Gesamtkollektivs lag bei 66,4 Jahren mit einer Standardabweichung von 6,9 Jahren. Im Median lag das Alter bei 67,1 Jahren (IQR (*interquartile range*) 61,6 – 71,4 Jahre). Der jüngste Patient war 44 Jahre (Min. = 44,0 Jahre) und der Älteste 80,9 Jahre (Max. = 80,9 Jahre) alt. Weitere demographische Daten in Abhängigkeit zum Zeitintervall finden sich im tabellarischen Anhang (siehe 6.1 Demographische Tabelle).

3.2.2 Prostatavolumen

Das Prostatavolumen wurde präoperativ bei den 528 Patienten durch bildgebende Verfahren (TRUS oder MRT) festgestellt.

Der Mittelwert der Volumina lag bei 45,3 ml mit einer Standardabweichung von 22,4 ml. Im Median hatte die untersuchte Prostata ein Volumen von 40 ml (IQR 30 – 52,3 ml). Die kleinste gemessene Prostata besaß ein Volumen von 5 ml (Min. = 5 ml) und die größte von 170 ml (Max. = 170 ml).

3.2.3 PSA-Wert vor der Biopsie

Bei 519 Patienten wurde ein PSA-Wert vor der Prostatastanziopsie ermittelt und dokumentiert. Der Mittelwert lag bei 13,7 ng/ml mit einer Standardabweichung von 30,6 ng/ml. Im Median betrug der PSA-Wert 8,1 ng/ml (IQR 5,9 – 12,3 ng/ml). Der kleinste PSA-Wert lag bei 0,8 ng/ml (Min. = 0,8 ng/ml) und der höchste bei 546 ng/ml (Max. = 546 ng/ml).

3.2.4 TRUS (transrektaler Ultraschall) -gesteuerte Vorbiopsie

Einige Patienten hatten im Rahmen der Diagnostik mehrfache histologische Sicherung durch ein TRUS-gesteuertes Verfahren erhalten.

Von den 128 Patienten, bei denen es dokumentiert war, hatten 76 lediglich eine Vorbiopsie erhalten. Bei 31 Patienten erfolgten zwei Biopsien und bei weiteren 21 mindestens drei im Rahmen der Diagnostik.

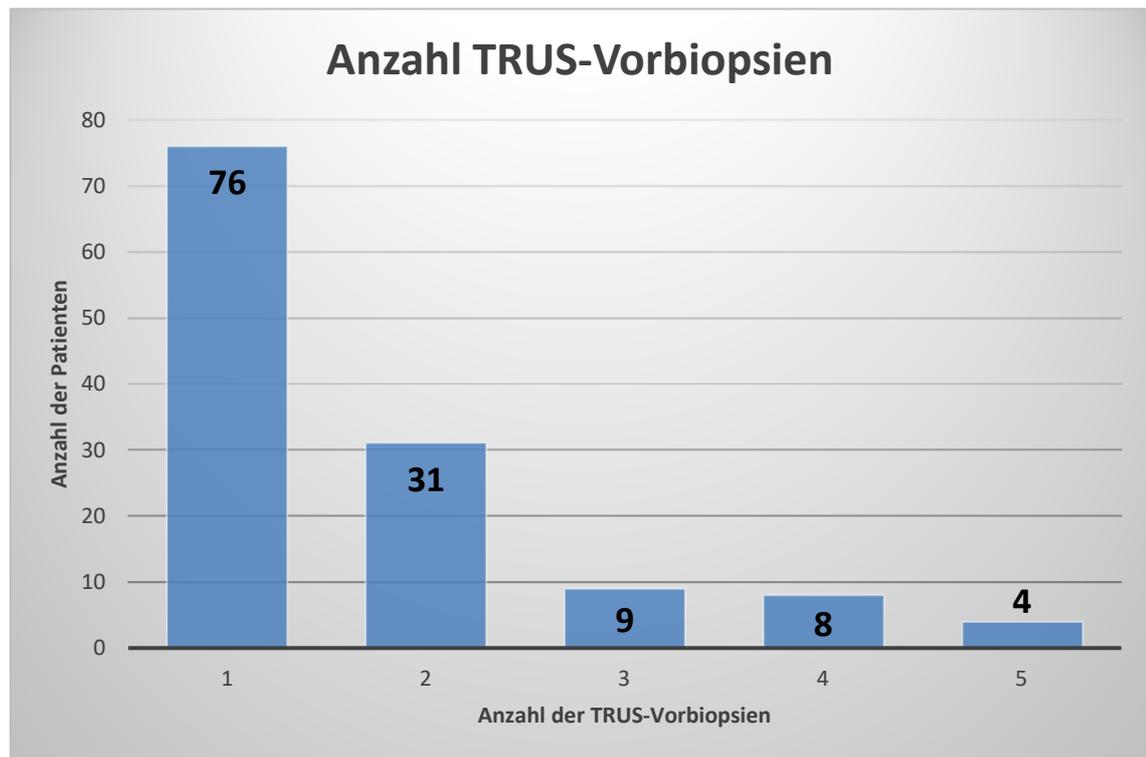


Abbildung: 2 Patienten mit TRUS-Vorbiopsien Aufteilung der Patienten nach Anzahl der vorherigen TRUS (transrektaler Ultraschall) -Biopsien. Die X-Achse zeigt die Anzahl der Biopsien, die Y-Achse die Anzahl der Patienten.

3.2.5 MRT-Fusionsbiopsie

Bei 153 von 528 Patienten wurde eine MRT-Fusionsbiopsie vor der radikalen Prostatektomie durchgeführt, bei den restlichen wurde eine konventionelle TRUS-Biopsie zur histologischen Sicherung durchgeführt. Die Grafik zeigt, dass von dem Gesamtkollektiv damit 29% diese Art der Gewebegewinnung erhalten haben und 71% (N = 375) nicht.

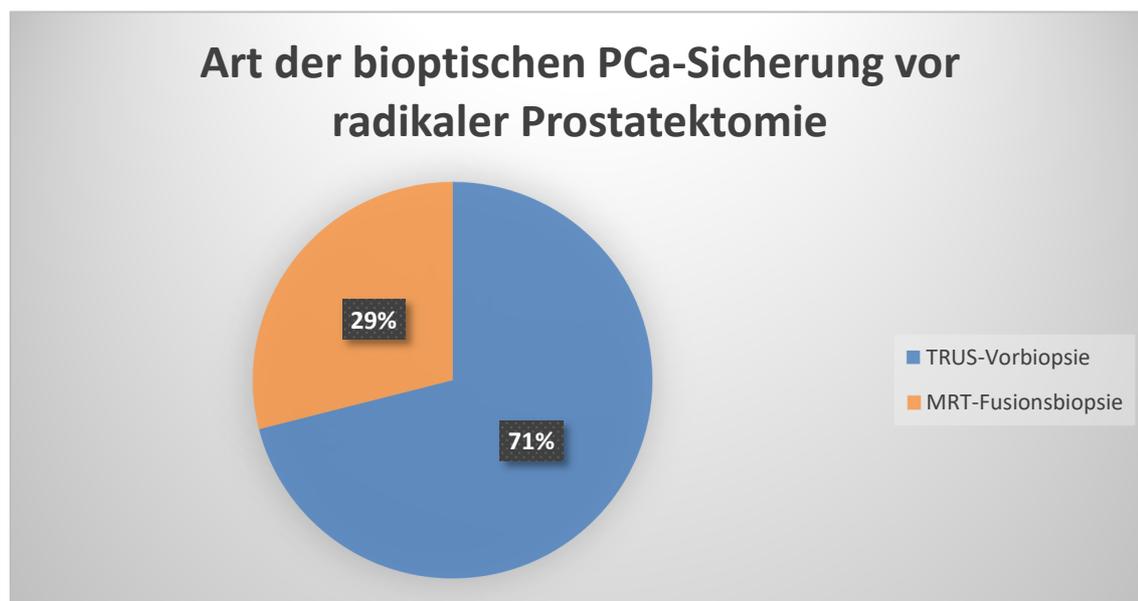


Abbildung 3: Patienten, die eine Fusionsbiopsie erhalten haben Darstellung der prozentualen Patientenverteilung nach Biopsieverfahren (TRUS-Biopsie [blau] vs. MRT-Fusionsbiopsie [orange])

3.2.6 Gleason Score (präoperativ)

Bei 121 (23%) der Patienten ergab sich ein *Gleason Score* von 6, bei 202 (38%) ein *Score* von 7a, bei 107 (20%) ein *Score* von 7b, bei 70 (13%) ein *Score* von 8, bei 25 (5%) ein *Score* von 9 und bei 3 (1%) ein *Gleason Score* von 10 (siehe Tabelle 7).

3.2.7 Klassifikation nach D'Amico und CAPRA

Neben der D'Amico-Klassifikation wurde auch die CAPRA-Klassifikation (siehe Tabelle 5) genutzt, um die 528 Patienten in verschiedene Risikogruppen (*low risk* vs. *intermediate risk* vs. *high risk*) einzuteilen. Diese Einteilung wird in Abbildung 4 dargestellt. 158 Patienten (30%) wurden nach CAPRA der Risikogruppe *low risk* zugeteilt, 268 (51%) der *intermediate*, und 102 (19%) der *high risk* Gruppe. Nach D'Amico wurden 83 (16%) der Risikogruppe *low risk*, 361 (68%) der Risikogruppe *intermediate risk* und 84 (16%) der *high risk* Gruppe zugeordnet.

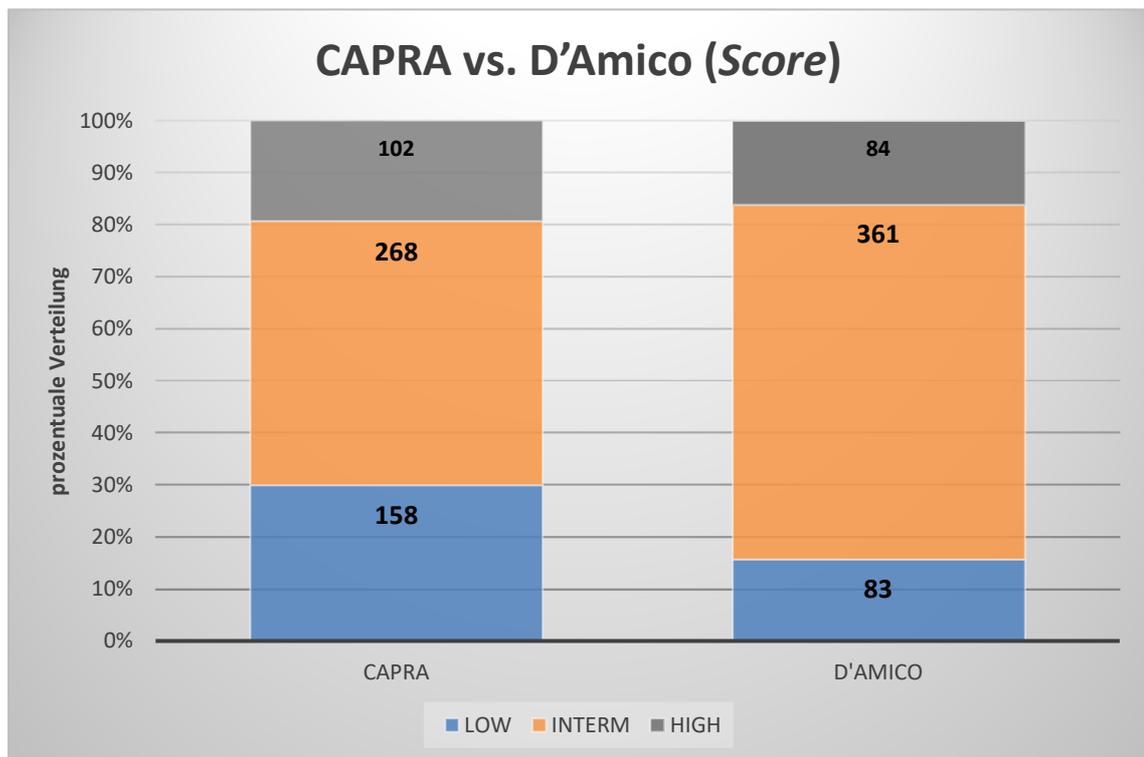


Abbildung 4: CAPRA- vs. D'Amico-Klassifikation Gegenüberstellung der Risikoklassifikation nach CAPRA und D'Amico in den einzelnen Risikogruppen (*low* vs. *intermediate* [*interm*] vs. *high*). Die X-Achse zeigt die beiden Klassifikationen, die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken sind die absoluten Patientenzahlen in der jeweiligen Risikogruppe.

3.3 Perioperative Daten

Tabelle 8. Operative Parameter

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über perioperative Parameter.

Operative Parameter			
	PSA in ng/ml (präoperativ)	OP-Dauer (min)	Blutverlust (ml)
Min.	0,0	100,0	20,0
1.IQR (25%)	5,9	171,8	150,0
Mittelwert	11,6	208,4	258,3
Median	8,5	208,0	200,0
SD	12,8	50,8	187,3
3.IQR (75%)	12,4	243,0	300,0
Max.	153,9	398,0	2300,0
N	524	528	430

IQR = *interquartile range*; SD = Standardabweichung; N = Patientenzahl

3.3.1 Präoperativer PSA-Wert

Bei 524 Patienten lag der Mittelwert des PSA-Wertes vor der Operation bei 11,6 ng/ml mit einer Standardabweichung von 12,8 ng/ml. Der Median lag bei 8,5 ng/ml (IQR 5 – 12,4 ng/ml). Der niedrigste gemessene PSA-Wert betrug 0,02 ng/ml (Min. = 0,0 ng/ml) und der Höchste 153,9 ng/ml (Max. = 153,9 ng/ml).

Wenn man anschließend den PSA-Wert vor der Biopsie (siehe Abschnitt 3.2 und 3.2.3) mit dem PSA-Wert unmittelbar vor der OP vergleicht, zeigt sich kein signifikanter Unterschied nach univariater statistischer Auswertung (Wilcoxon, p-Wert = 0,099).

3.3.2 Präoperative digitalrektale Untersuchung

Alle Patienten haben eine diagnostische digitalrektale Untersuchung präoperative bei Aufnahme erhalten.

Von den 528 Patienten (N = 528) wiesen 178 Patienten (34%) bei der präoperativen digitalrektalen Untersuchung einen pathologischen Tastbefund auf. Bei den restlichen 350 (66%) war der Tastbefund unauffällig.

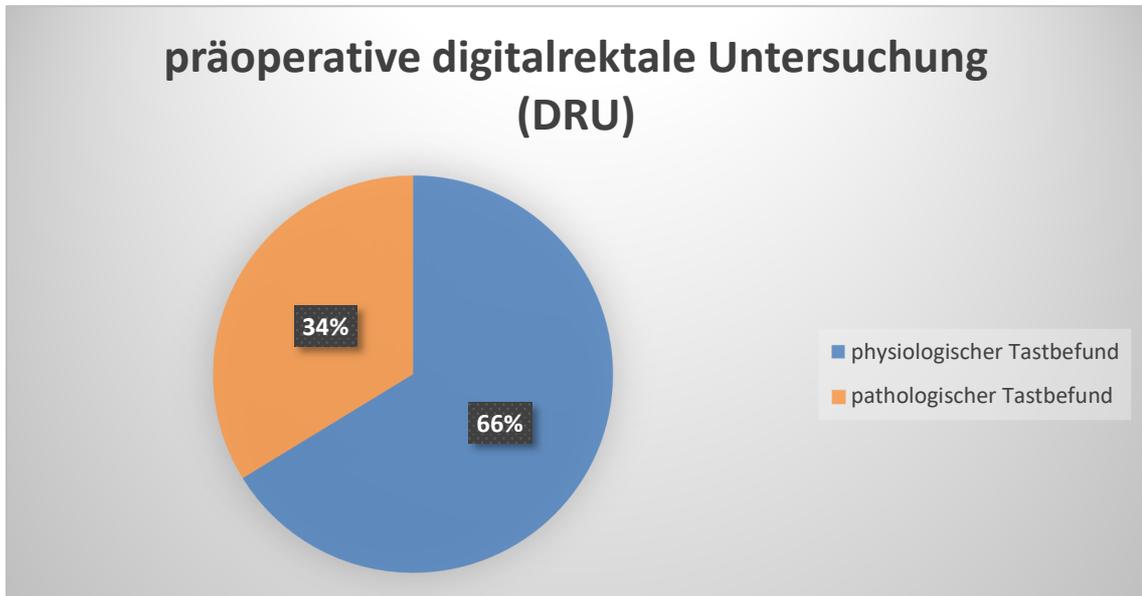


Abbildung 5: präoperative digitalrektale Untersuchung (DRU) Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten nach dem Tastbefund der digitalrektalen Untersuchung (DRU) (physiologisch vs. pathologisch)

3.3.3 OP-Dauer

Der Mittelwert der OP-Zeit lag bei 208,4 Minuten und die Standardabweichung betrug 50,8 Minuten. Der Median lag bei 208 Minuten (IQR. 171,8 – 243 Minuten). Die minimale OP-Dauer betrug 100 Minuten (Min. = 100 Minuten) und die maximale OP-Dauer 398 Minuten (Max. = 398 Minuten).

3.3.4 Blutverlust während der Prostatektomie

Während der Operation wurde das Blut, welches mit dem Sauger abgesaugt wurde, aufgefangen und am OP-Ende bilanziert und dokumentiert.

Bei den 430 Patienten (N = 430), bei denen der Blutverlust dokumentiert wurde, ergab sich ein Mittelwert von 258,3 ml mit einer Standardabweichung von 187,3 ml. Der mediane Blutverlust lag bei 200 ml (IQR 150 – 187,3ml). Der minimale Blutverlust eines Patienten lag bei 20 ml (Min. = 20 ml) und der Maximale bei 2300 ml (Max. = 2300 ml).

3.3.5 Spezifische/individuelle OP-Daten der Patienten

Bei 522 Patienten wurde dokumentiert, ob es zu einem erhöhten operativen Schwierigkeitsgrad während der radikalen Prostatektomie kam. Bei 184 Patienten war das der Fall, während es bei den restlichen 338 zu keinen Besonderheiten kam. Des Weiteren wurden von 519 Patienten 134 Patienten nachreseziert, da initial nicht die komplette Tumormasse entfernt werden konnte. Zudem kam es bei 280 Patienten (N = 519) zu einer Nervenschonung des Gefäß-Nerven-Bündels.

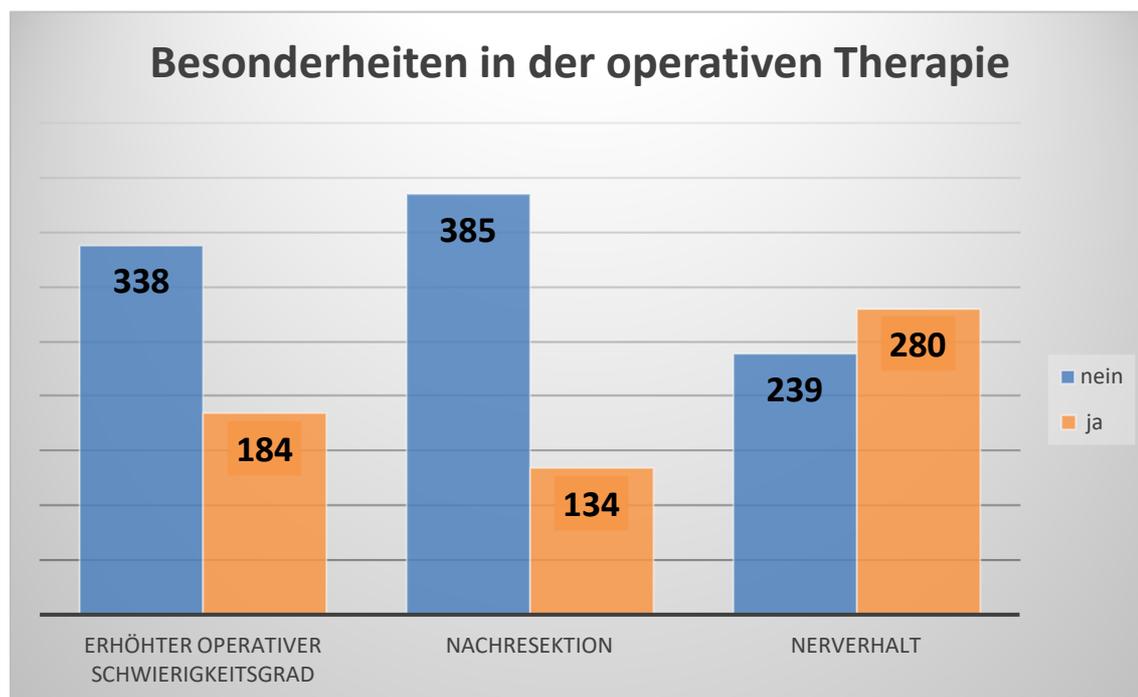


Abbildung 6: spezifische OP-Daten Darstellung von Besonderheiten in der operativen Therapie. Die X-Achse zeigt die Besonderheit (erhöhter operativer Schwierigkeitsgrad; Nachresektion; Nerverhalt). Die Balken zeigen die absoluten Patientenzahlen für das jeweilige Ereignis (ja vs. nein).

3.3.6 T-Stadium

Das T-Stadium nach TNM-Klassifikation (siehe Abschnitt 6.6) wurde bei allen 528 Patienten postoperativ ermittelt. Die größte Gruppe von Patienten (N = 260) erhielt das Stadium pT2c, welches bedeutet, dass beide Seitenlappen der Prostata mit Tumorzellen befallen sind. Am zweithäufigsten zeigten 117 Patienten das T-Stadium pT3a, welches mit dem Befall beider Seitenlappen und extrakapsulär, jedoch ohne Befall der Samenbläschen gleichzusetzen ist.

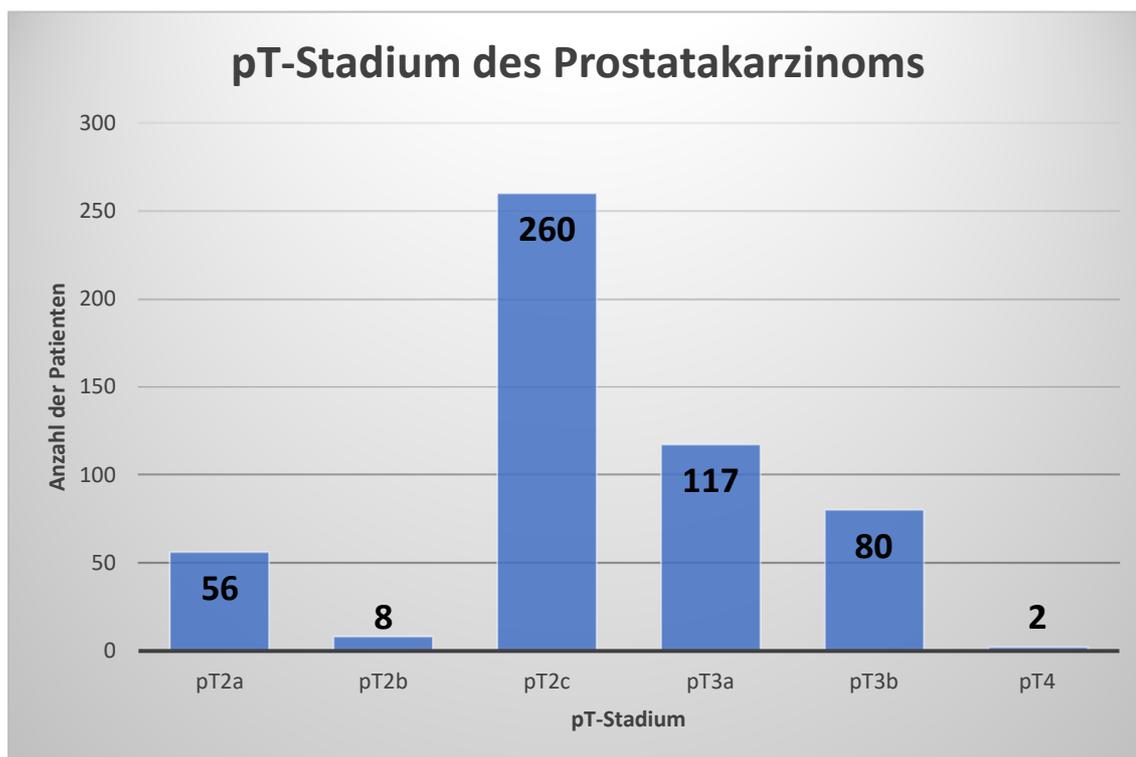


Abbildung 7: pT-Stadium des Prostatakarzinoms Die Darstellung zeigt die Aufteilung des Patientenkollektivs anhand der T-Stadien (TNM-Klassifikation [siehe 6.6]). Die X-Achse zeigt das pT-Stadium und die Y-Achse die Anzahl der Patienten.

3.3.7 LK-Status und R-Status

Tabelle 9. LK- und R-Status

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht des postoperativen LK- und R-Status.

Tumordaten				
	LK-Status		R-Status	
0	494	94%	431	82%
1	34	6%	97	18%
N	528	100%	528	100%

N = Patientenzahl; LK = Lymphknoten; R = Resektionsstatus; 0 = negativ; 1 = positiv

494 der 528 Patienten hatten keine vom Tumor befallenen Lymphknoten, welches einem Anteil von 94% entsprach. 6%, also 34 Patienten, zeigten einen Lymphknotenbefall.

Bei 431 der 528 operierten Patienten konnte der Tumor durch die radikale Prostatektomie komplett entfernt werden (R0: 82%), bei den restlichen 97 Patienten war dies nicht möglich, weshalb 18% den R-Status 1 erhielten.

3.3.8 Gleason Score (postoperativ)

Tabelle 10. Gleason Score (postoperativ)

Tabelle 10 zeigt die postoperativen *Gleason Scores* der Patienten.

Gleason Score postop.	Anzahl der Patienten	
6	64	12,1%
7a (3 + 4)	209	39,6%
7b (4 + 3)	133	25,2%
8	75	14,2%
9	45	8,5%
10	0	0,0%
N	528	100%

N = Patientengesamtzahl

Bei allen 528 Patienten wurde der postoperative *Gleason Score* bestimmt. Bei 64 (12%) der Patienten ergab sich ein *Gleason Score* von 6, bei 209 (40%) ein *Score* von 7a, bei 133 (25%) ein *Score* von 7b, bei 75 (14%) ein *Score* von 8, bei 45 (9%) ein *Score* von 9 und bei 0 (0%) ein *Gleason Score* von 10 (siehe Tabelle 10).

3.3.9 Grading

Anhand der prä- und postoperativen *Gleason Scores* konnten die Patienten nach *Upgrading* und *Downgrading* eingeteilt werden (siehe Abbildung 8).

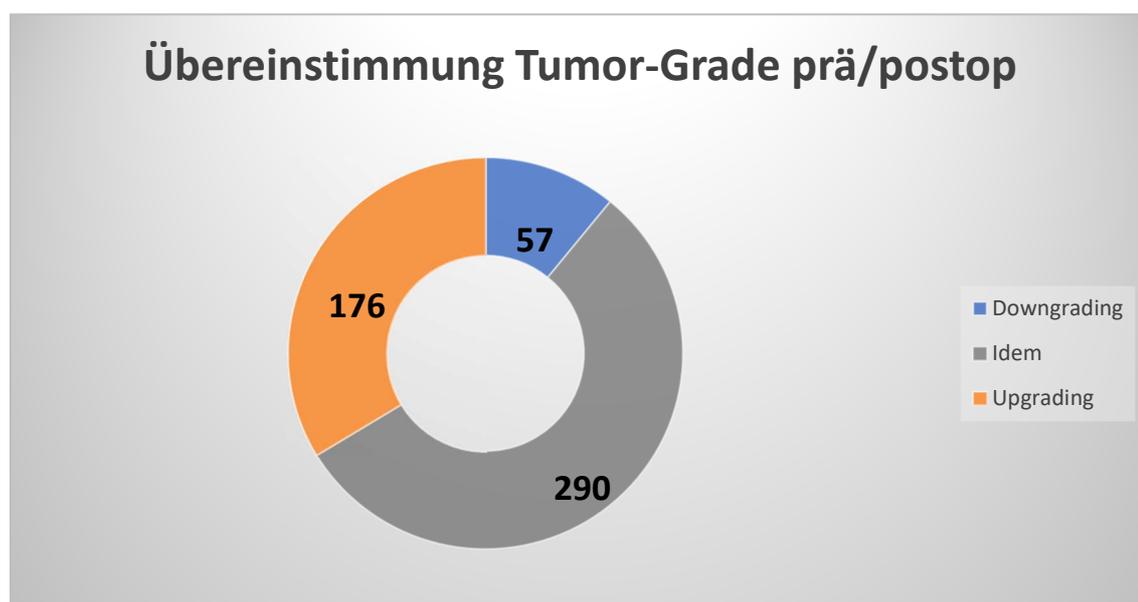


Abbildung 8: Vergleich des Gradings präoperativ und postoperativ Darstellung des Vergleichs der präoperativen und postoperativen Tumor-Grade mit den jeweiligen Ereignissen (*Upgrading*, *Idem*, *Downgrading*). Die Zahlen in den der Grafik stellen die absoluten Patientenzahl dar.

Bei 176 von 528 Patienten (33%) kam es postoperativ zu einem *Upgrading* des Tumors. Bei dem Großteil der Patienten (N = 290) wurde keine Änderung des *Gradings* festgestellt.

3.4 Postoperative Daten

3.4.1 Komplikationen

Bei einem Teil der Patienten kam es nach der Operation zu unterschiedlichen Komplikationen, die nachfolgend in der Grafik dargestellt werden.

Bei 82 von 528 Patienten kam es postoperativ zu Komplikationen, die nicht näher spezifiziert wurden. 38 Patienten wiesen eine postoperative Anastomoseninsuffizienz, 72 Patienten Lymphozele und wiederum 20 Patienten eine postoperative Infektion auf.

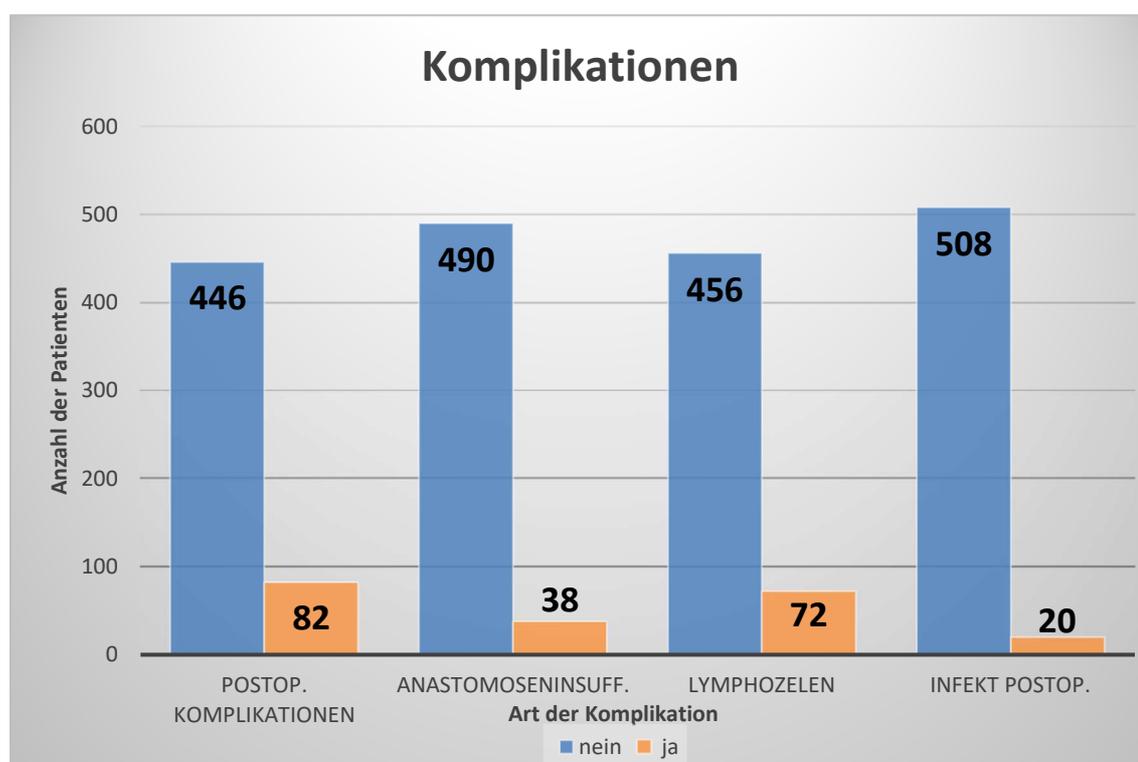


Abbildung 9: postoperative Komplikationen Darstellung der postoperativen Komplikationen. Die X-Achse zeigt die Art der Komplikation und die Y-Achse die Anzahl der Komplikationen.

3.5 Parameter in Abhängigkeit zu den Zeitintervallen

3.5.1 Zeitintervall zwischen Prostatastanzbiopsie und radikaler Prostatektomie

Bei 500 Patienten konnte das Zeitintervall in Tagen zwischen histologischer Sicherung (Biopsie) und Therapie (radikale Prostatektomie) ermittelt werden. Der Mittelwert des Zeitintervalls in Tagen betrug 105,7 Tage mit einer Standardabweichung von 220,2 Tagen. Im Median lag das Zeitintervall bei 70 Tagen (IQR 51 – 97 Tage). Der Patient mit dem kürzesten Zeitintervall zwischen Diagnose und Therapie wartete 12 Tage (Min. = 12 Tage) und der mit dem längsten Zeitintervall 4200 Tage (Max. = 4200Tage).

3.5.2 Zeitintervall in Tagen zwischen Sicherung und Therapie

Im Folgenden wird das Zeitintervall (in drei Gruppen) in Tagen zwischen der histologischen Sicherung des Prostatakarzinoms und der definitiven Therapie mittels radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit zu den klinischen und onkologischen Parametern analysiert (siehe Abbildung 10).

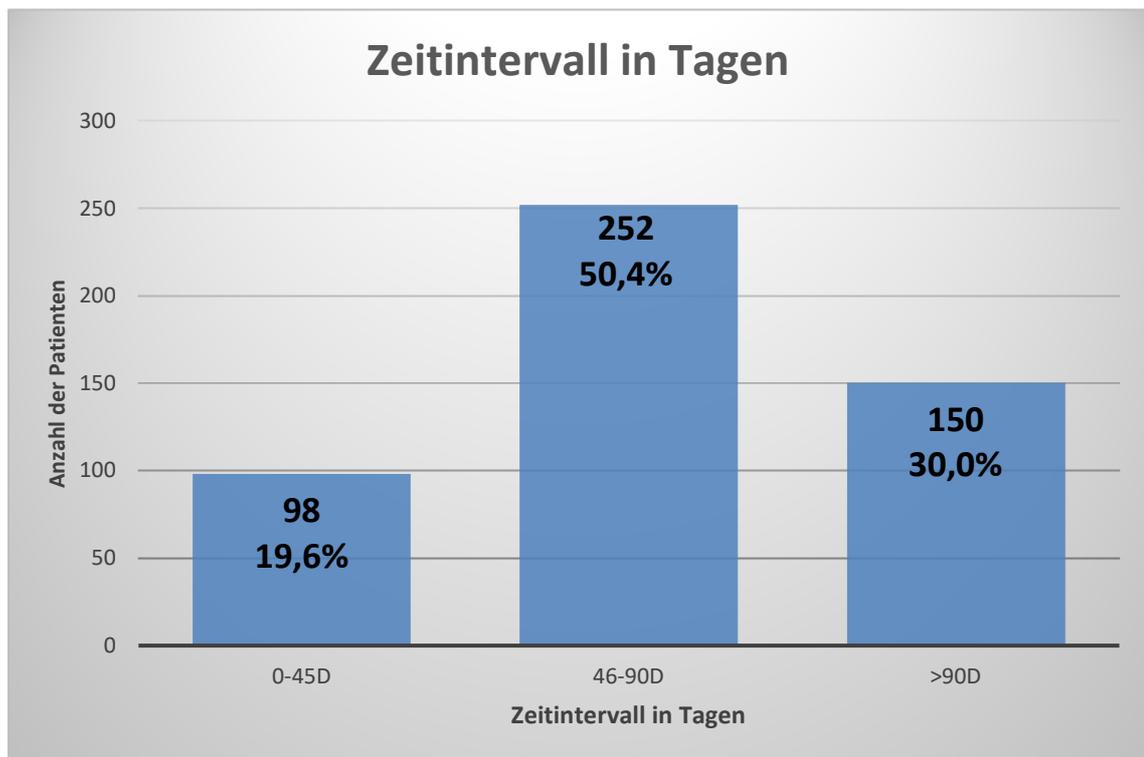


Abbildung 10: Zeitintervall in Tagen zwischen Biopsie und Prostatektomie Darstellung der Aufteilung der Patienten in die definierten Zeitintervalle (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt die Zeitintervalle und die Y-Achse die Anzahl der Patienten.

Von den 500 Patienten, welche einem Zeitintervall zugeordnet werden konnten, wurden 98 (19,6%) dem Zeitintervall 0 – 45 Tage, 252 (50,4%) dem Zeitintervall 46 – 90 Tage und 150 (30,0%) dem Zeitintervall > 90 Tage zugeordnet.

3.5.3 Präoperative Parameter in Abhängigkeit des Zeitintervalls

3.5.3.1 Differenz der PSA-Werte in Abhängigkeit zum Zeitintervall

Bei 528 Patienten wurde die Differenz der PSA-Werte unmittelbar vor der Operation zu den PSA-Werten kurz vor der Prostatastanzbiopsie gebildet (Δ -PSA).

In der folgenden Abbildung lässt sich erkennen, dass die meisten Werte sich um den Δ -PSA-Wert von 0 bewegten. Des Weiteren lag das Bestimmtheitsmaß R^2 bei 0,0002 (p -Wert < 0,002), welches auf keinen Zusammenhang von Δ -PSA und dem Zeitintervall des Patienten schließen ließ.

Auch in der univariaten statistischen Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich des PSA-Wertes vor der Biopsie mit dem PSA-Wert unmittelbar vor der OP, (Wilcoxon, p -Wert = 0,099).

Eine Tabelle mit den genauen Daten zu den PSA-Werten in Abhängigkeit zum Zeitintervall liegt im tabellarischen Anhang (siehe 6.1 Demographische Tabelle) vor.

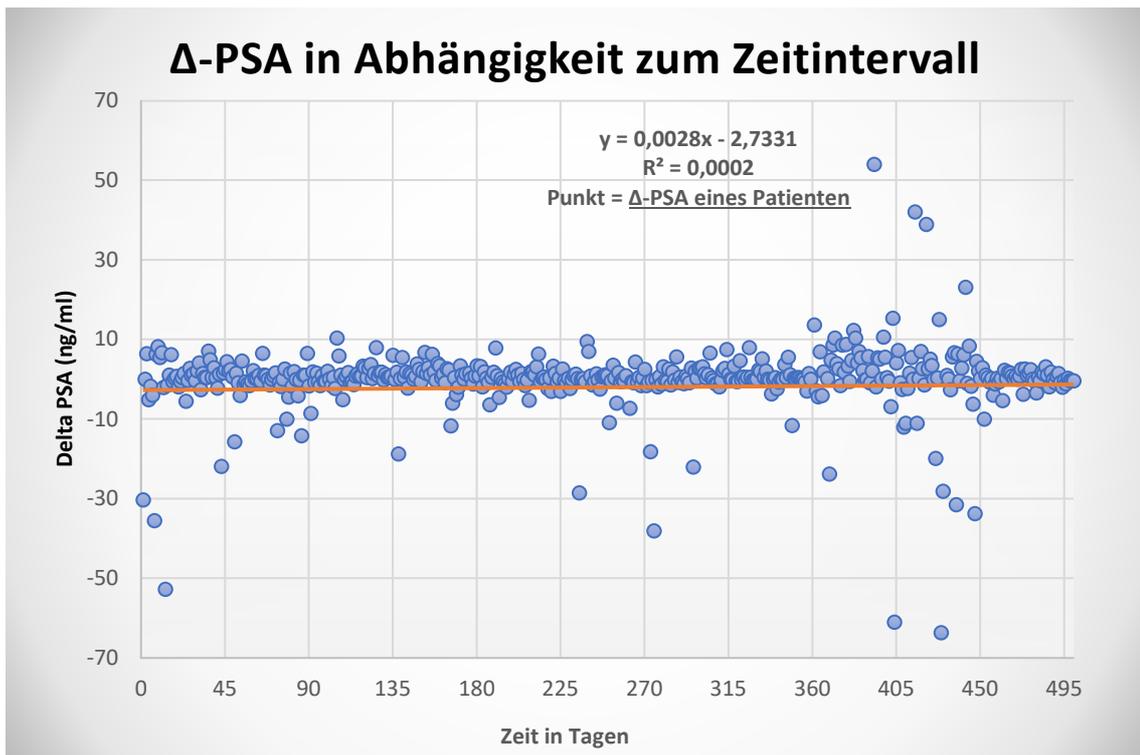


Abbildung 11: Δ -PSA in Abhängigkeit zum Zeitintervall Darstellung der einzelnen Δ -PSA-Werte (Differenz aus präoperativen und präbiopsischen PSA-Werten) in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen. Jeder Punkt stellt einen Δ -PSA dar. R^2 = Bestimmtheitsmaß

3.5.3.2 Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall

Bei 500 Patienten konnte eine Einteilung nach der Biopsieart (MRT-Fusionsbiopsie und TRUS-Biopsie) in Abhängigkeit zum Zeitintervall vorgenommen werden. In der Gruppe der Patienten ($N = 98$), die 0 – 45 Tage warteten, hatten 70 Patienten (71%) eine konventionelle TRUS-Prostatastanzbiopsie erhalten und 28 (29%) eine MRT-Fusionsbiopsie. In der Kohorte ($N = 252$) die 46 – 90 Tage warteten, waren 183 (73%) nach dem TRUS-Verfahren biopsiert worden und 69 (27%) mittels MRT-Fusionsbiopsie-Verfahren. In dem Kollektiv ($N = 150$), welches über 90 Tage bis zur Operation wartete, erhielten 94 (63%) eine TRUS-Prostatastanzbiopsie und 56 (37%) eine MRT-Fusionsbiopsie. Die univariate statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Art und Weise der Prostatastanzbiopsie und dem Zeitintervall des Patienten (χ^2 , p-Wert = 0,099) (siehe Abbildung 12).

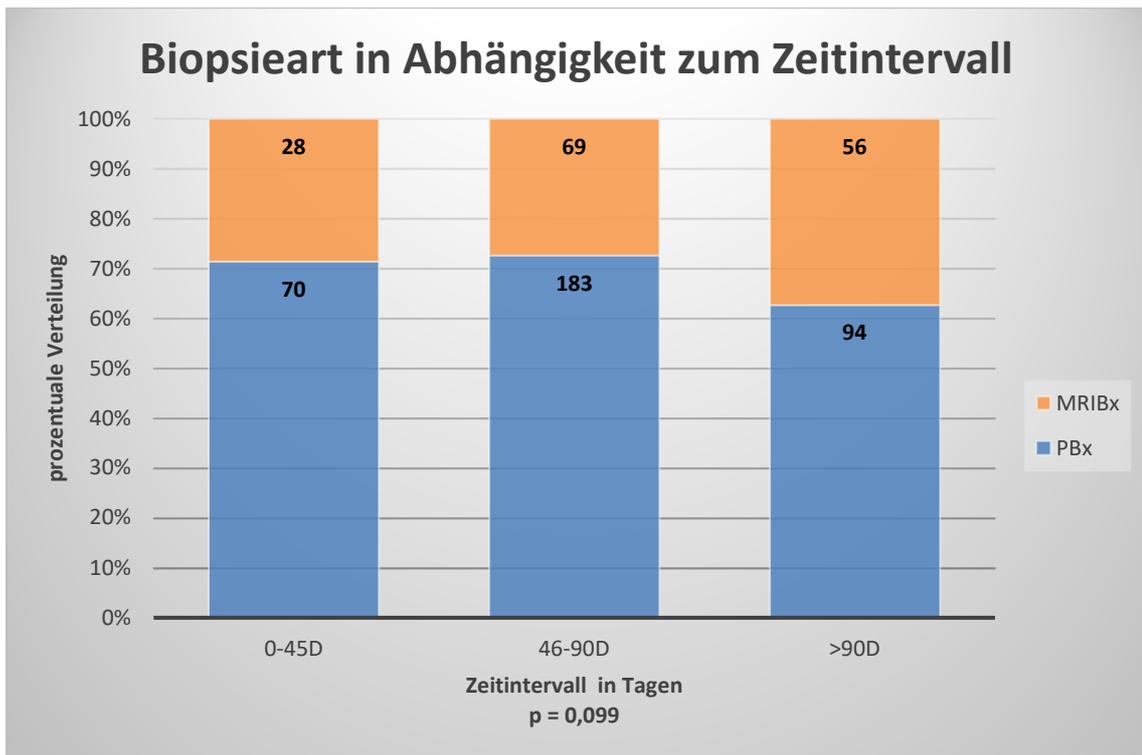


Abbildung 12: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall Darstellung der Biopsieart (MRI-Bx = MRT-Fusionsbiopsie vs. PBx = TRUS-Biopsie) in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.5.3.3 Präoperativer *Gleason Score* in Abhängigkeit zum Zeitintervall (präoperativ)

Bei 499 Patienten konnte eine Gruppierung des präoperativen *Gleason Scores* in drei Gruppen in Abhängigkeit zum Zeitintervall vorgenommen werden.

Die Verteilung des präoperativen *Gleason Scores* in den beschriebenen Zeitintervallgruppen (0 – 45 Tage, 46 – 90 Tage und > 90 Tage) wurde jeweils für *Gleason 6* (respektive 17 [17%] vs. 57 [23%] vs. 43 [28%]), für *Gleason 7a* (40 [41%] vs. 91 [36%] vs. 59 [40%]), für *Gleason 7b* (23 [24%] vs. 52 [21%] vs. 29 [20%]), für *Gleason 8* (16 [16%] vs. 35 [14%] vs. 15 [10%]), für *Gleason 9* (2 [2%] vs. 15 [6%] vs. 3 [2%]), für *Gleason 10* (0 [0%] vs. 2 [0,8%] vs. 1 [0,7%]) in Abbildung 13 graphisch dargestellt.

In allen drei Gruppen ließ sich erkennen, dass der *Gleason Score 7a* am häufigsten vertreten war. Die univariate statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen präoperativem *Gleason Score* in Abhängigkeit zur Länge des Zeitintervalls (χ^2 , p-Wert = 0,288).

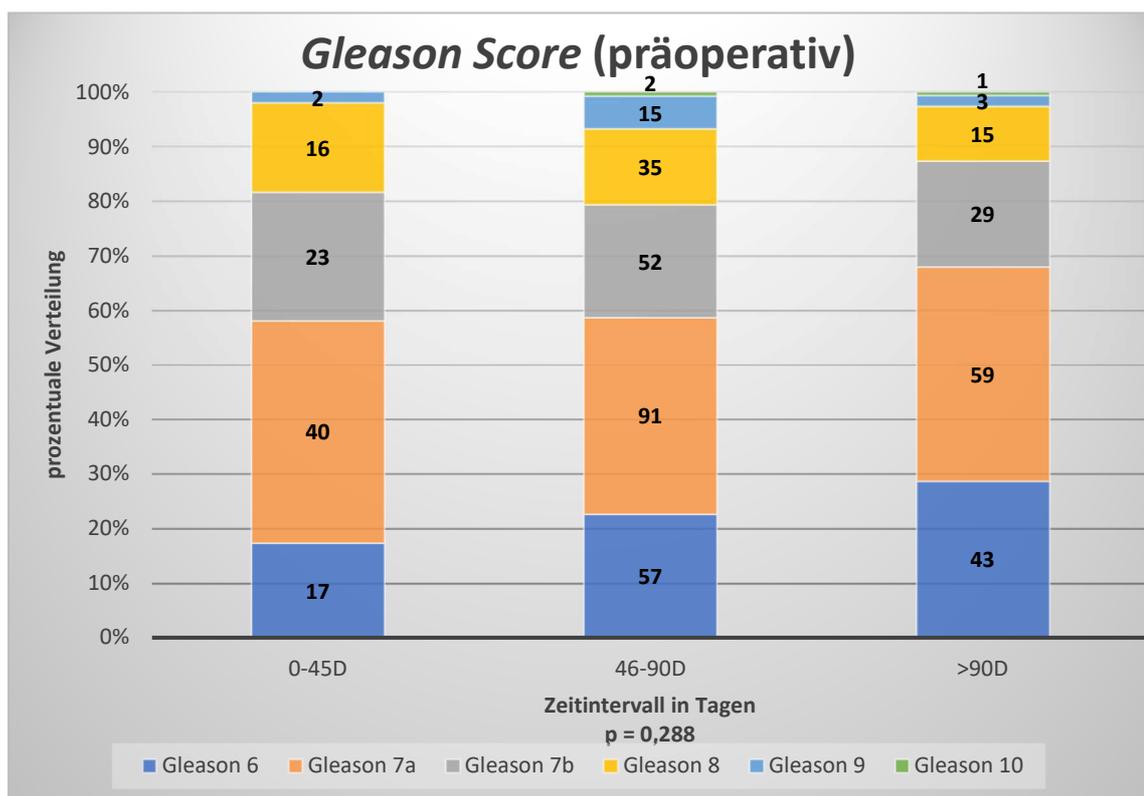


Abbildung 13: Präoperativer *Gleason Score* in Abhängigkeit zum Zeitintervall zwischen Biopsie und radikaler Prostatektomie Darstellung des präoperativen *Gleason Score* (6 vs. 7a vs. 7b vs. 8 vs. 9 vs. 10 [siehe Tabelle 1]) in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.5.3.4 Zeitintervall in Tagen in Abhängigkeit der Risikogruppe (D'Amico)

Das Boxplot Diagramm in Abbildung 14 zeigt das Zeitintervall in den verschiedenen Risikogruppen nach D'Amico. Der Mittelwert des Zeitintervalls betrug 109 Tage (SD (Standardabweichung) 118 Tage) bei der *low risk*, 110 Tage (SD 256 Tage) bei der *intermediate risk* und 84 Tage (SD 85 Tage) bei der *high risk* Risikogruppe. Beim Median ergaben sich folgende Werte: 75 Tage (IQR 56 – 110 Tage) für die *low risk*, 69 Tage (IQR 50 – 97 Tage) für die *intermediate risk* und 69 Tage (IQR 52 – 87) für die *high risk* Gruppe. Das geringste Zeitintervall war mit 21 (*low risk*), bzw. 12 (*intermediate risk*) bzw. 15 Tagen (*high risk*) zu beobachten. Der Patient mit dem längsten Zeitintervall gehörte zur *intermediate risk* Gruppe (4200 Tage), während in der *low risk* Gruppe ein maximales Zeitintervall von 804 Tagen und in der *high risk* Gruppe von 588 Tagen dokumentiert wurde. Alle diese Werte befinden sich zusätzlich in tabellarischer Form im Anhang (siehe Abschnitt 6.3).

Zusätzlich wurden Zusammenhänge der einzelnen Risikogruppen hinsichtlich des Zeitintervalls zueinander untersucht. Nach univariater statistischer Analyse zeigten sich zwischen der *low risk* und *intermediate risk* (p-Wert = 0,133) wie auch *intermediate risk* und *high risk* (p-Wert = 0,352) Risikogruppe keine signifikanten Zusammenhänge. Einzig zwischen den Risikogruppen *low risk* und *high risk* besteht ein signifikanter statistischer Zusammenhang (p-Wert = 0,042) bezüglich des Zeitintervalls.

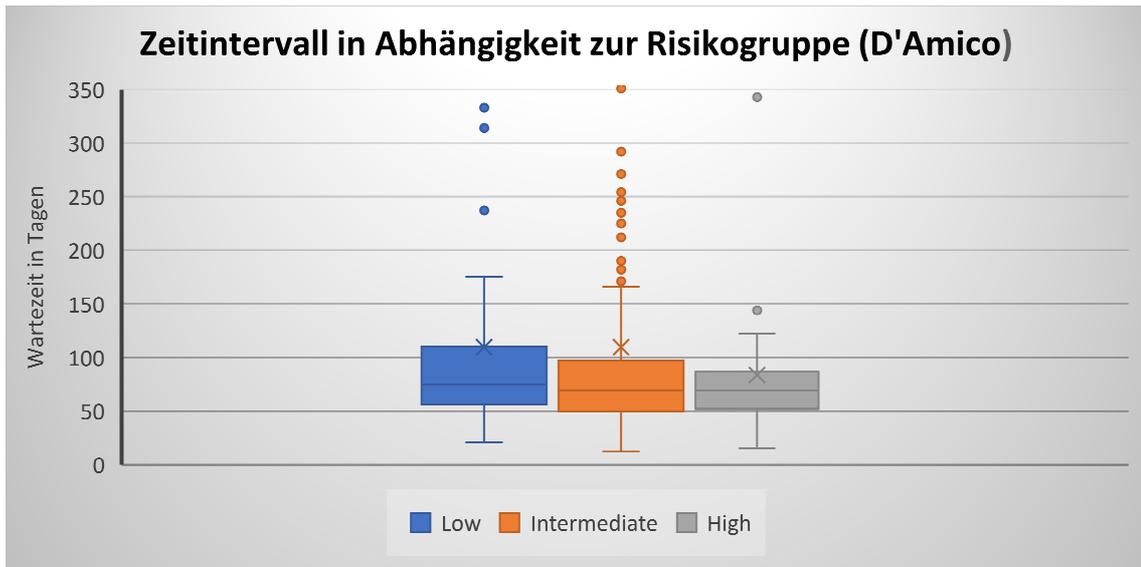


Abbildung 14: Zeitintervall in Abhängigkeit zur Risikogruppe (D'Amico) Darstellung des Zeitintervalls in Tagen in Abhängigkeit zur Risikogruppe (D'Amico: *low*, *intermediate*, *high*). Die Y-Achse stellt die Wartezeit in Tagen dar.

3.5.3.5 Zeitintervall in Tagen in Abhängigkeit der Risikogruppe (CAPRA)

Wie das Boxplot in der Abbildung 14 (Risikogruppen nach D'Amico) zeigt das Boxplot-Diagramm in Abbildung 15 die Zeitintervalle in den verschiedenen Risikogruppen nach CAPRA. Der Mittelwert des Zeitintervalls betrug hier 113 Tage (SD 163 Tage) bei der *low*, 111 Tage (SD 279 Tage) bei der *intermediate* und 77 Tage (SD 41 Tage) bei der *high risk* Risikogruppe. Bei dem Median ergaben sich die folgenden Werte: 70 Tage (IQR 52 – 102 Tage) für die *low risk*, 70 Tage (IQR 51 – 96 Tage) für die *intermediate risk* und 69 Tage (IQR 51-92) für die *high risk* Gruppe. Das geringste Zeitintervall zwischen histologischer Sicherung und radikaler Prostatektomie war 12 Tage (*low risk*) bzw. 14 Tage (*intermediate risk*) und 27 Tage (*high risk*). Das längste Zeitintervall war in der *intermediate risk* Gruppe zu beobachten (4200 Tage), während in der *low risk* Gruppe ein maximales Zeitintervall von 1392 Tagen und in der *high risk* Gruppe von 271 Tagen dokumentiert wurde. Alle diese Werte befinden sich zusätzlich in tabellarischer Form im Anhang (siehe Abschnitt 6.3).

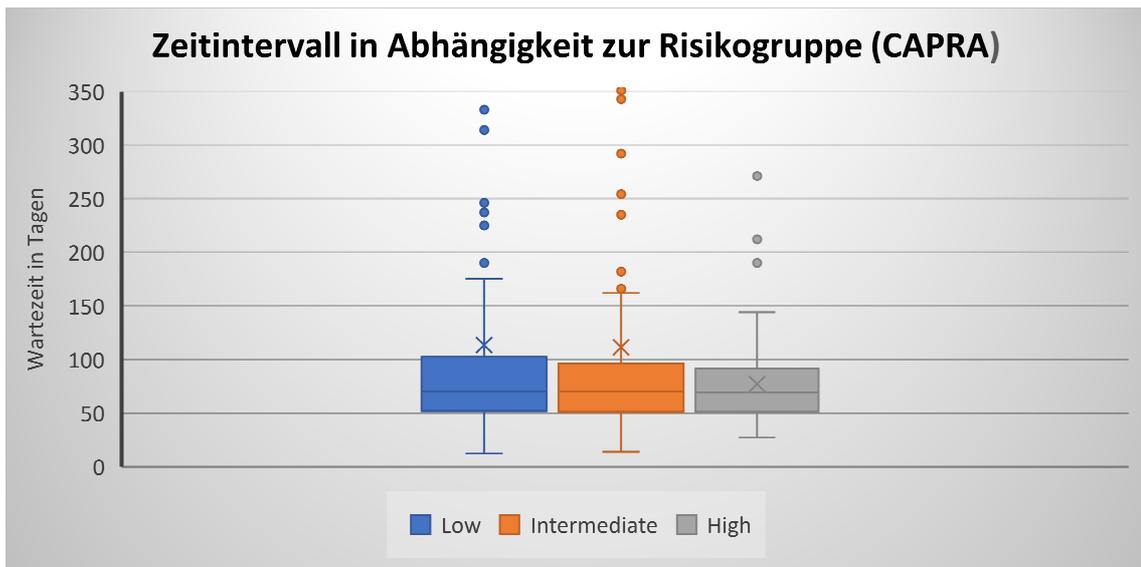


Abbildung 15: Zeitintervall in Abhängigkeit zur Risikogruppe (CAPRA) Darstellung des Zeitintervalls in Tagen in Abhängigkeit zur Risikogruppe (CAPRA: *low*; *intermediate*; *high*). Die Y-Achse stellt die Wartezeit in Tagen dar.

Auch hier werden wie im vorherigen Abschnitt (siehe Abschnitt 3.5.3.4) Zusammenhänge von einzelnen Risikogruppen hinsichtlich des Zeitintervalls zueinander untersucht. Nach univariater statistischer Analyse zeigten sich bei den Risikogruppen nach CAPRA zwischen der *low risk* und *intermediate risk* (p -Wert = 0,464) wie auch *intermediate risk* und *high risk* (p -Wert = 0,673) *low risk* und *high risk* (p -Wert = 0,295) Risikogruppe keine signifikanten Zusammenhänge bezüglich des Zeitintervalls.

3.5.3.6 CAPRA-/D'Amico-Risikogruppen vs. Biopsieverfahren vs. Zeitintervall

In Subanalysen zeigte sich des Weiteren in keiner der Risikogruppen nach CAPRA und D'Amico nach der univariaten statistischen Auswertung ein Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall sowie dem Biopsieverfahren (siehe Abschnitt 6.4; CAPRA: *low risk*: χ^2 , p-Wert = 0,478; *intermediate risk*: χ^2 , p-Wert = 0,078; *high risk*: χ^2 , p-Wert = 0,455; D'Amico: *low risk*: χ^2 , p-Wert = 0,081; *intermediate risk*: χ^2 , p-Wert = 0,687; *high risk*: χ^2 , p-Wert = 0,107). Im Anhang werden die Grafiken zu den D'Amico-/CAPRA-Risikogruppen hinsichtlich des Biopsieverfahrens in Abhängigkeit zum Zeitintervall zwischen histologischer Sicherung und radikaler Prostatektomie dargestellt (siehe Abschnitt 6.4).

3.5.4 Perioperative Daten in Abhängigkeit zum Zeitintervall

3.5.4.1 OP-Dauer

Die statistische Auswertung der Abhängigkeit der OP-Dauer vom Zeitintervall zeigte sowohl in der direkten Korrelationsanalyse (Zeitintervall in Tagen vs. OP-Dauer in min.) (p-Wert $\geq 0,05$, Pearsons' $R^2 = 0,003$) als auch in der gruppierten Analyse (OP-Zeit vs. Zeitintervall < 45 Tage, 46 – 90 Tage und >90 Tage, Mann-Whittney-U p-Wert > 0,05) keine signifikante Korrelation.

3.5.4.2 Blutverlust

Die statistische Auswertung der Abhängigkeit des Blutverlustes (ml) von dem Zeitintervall zeigte sowohl in der direkten Korrelationsanalyse (Zeitintervall in Tagen vs. Blutverlust in ml) (p-Wert $\geq 0,05$, Pearsons' $R^2 = 0,000003$) als auch in der gruppierten Analyse (Blutverlust vs. Zeitintervall < 45 Tage, 46 –90 Tage und > 90 Tage, Mann-Whittney-U p-Wert > 0,05) keine signifikante Korrelation.

3.5.4.3 Spezifische/individuelle OP-Daten der Patienten

In der Abbildung 16 wird in Abhängigkeit zum Zeitintervall bei 495 Patienten ein erhöhter operativer Schwierigkeitsgrad bewertet. In der ersten Gruppe der Patienten (0 – 45 Tage) kam es bei 29,6% (N = 29) der Patienten zu einem erhöhten Schwierigkeitsgrad bei der Operation. Im Patientenkollektiv der 46 – 90 Tage kam es bei 31,6% (N = 79) der Patienten zu einem erhöhten Schwierigkeitsgrad. In der Gruppe mit dem längsten Zeitintervall (Zeitintervall > 90 Tage) kam es bei 43,5% (N = 64) zu einem erhöhten operativen Schwierigkeitsgrad.

Die univariate statistische Auswertung zeigte einen signifikanten Anstieg des operativen Schwierigkeitsgrades mit längerem Zeitintervall (χ^2 , p-Wert = 0,027).

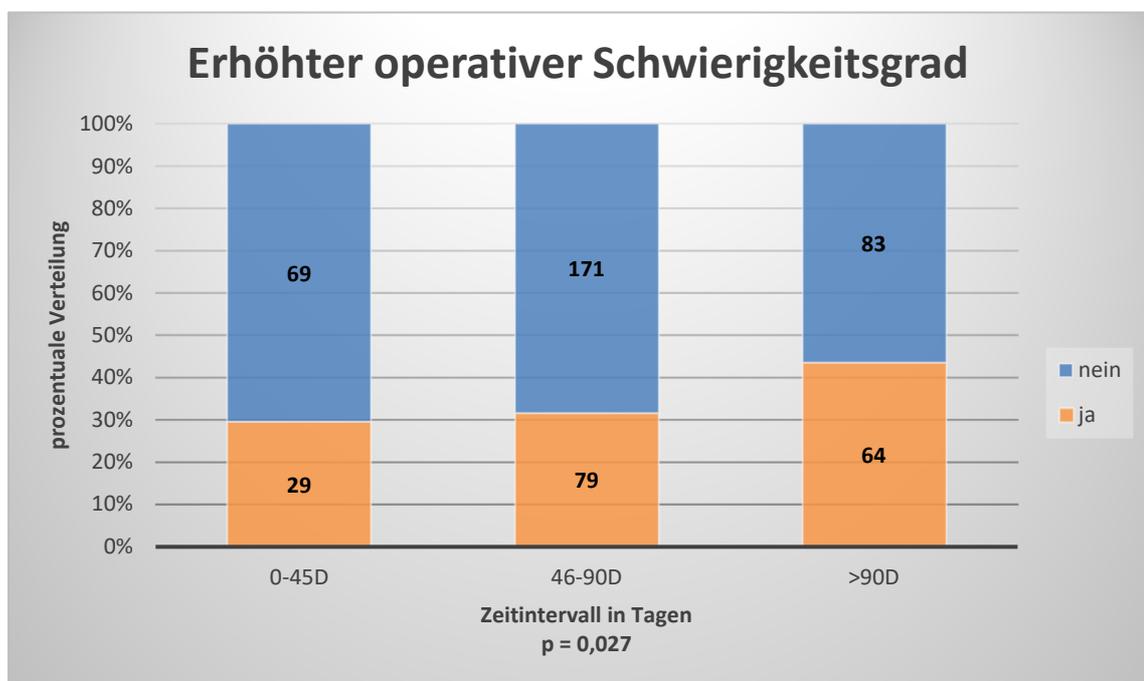


Abbildung 16: Operativer Schwierigkeitsgrad in Abhängigkeit zum Zeitintervall Darstellung des erhöhten operativen Schwierigkeitsgrads in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46–90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

Bei 492 Patienten wurde beschrieben, ob es zu einer Nachresektion nach der radikalen Prostatektomie gekommen ist. In der Gruppe 0 – 45 Tage (N = 96) kam es bei 25 (26%) zu einer Nachresektion. In der nächste Zeitintervallgruppe (N = 247) wurden 57 (23%) nachreseziert. Bei den Patienten (N = 149), bei denen >90 Tage bis zur Operation verzeichnet wurden, erfolgte bei 45 Patienten (30%) eine Nachresektion.

Die univariate statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Anstieg der Nachresektionen in Abhängigkeit zu einem längeren Zeitintervall (χ^2 , p-Wert = 0,291).

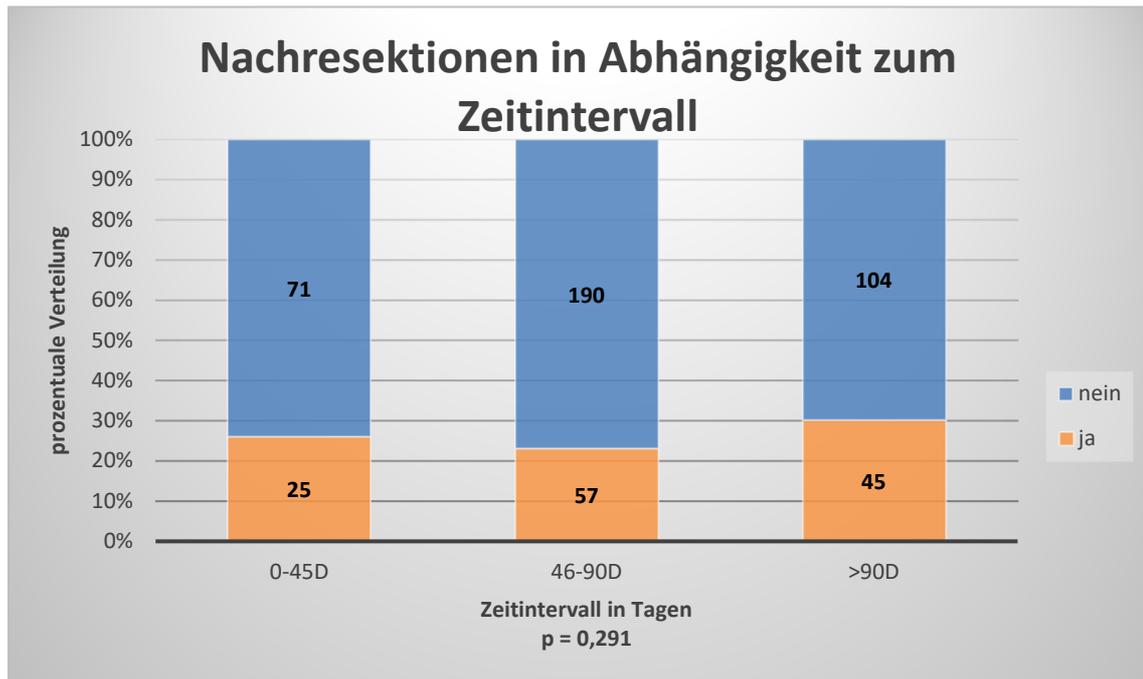


Abbildung 17: Nachresektionen in Abhängigkeit zum Zeitintervall Darstellung der Nachresektionen in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

Bei 491 Patienten wurde dokumentiert, ob es zu einem Erhalt des Gefäß-Nervenbündels der Prostata kam. In der ersten Gruppe (0 – 45 Tage; N = 98) kam es bei 57 Patienten (58%) zu einem Erhalt des Gefäß-Nervenbündels. Bei den 46 – 90-Tage-Patienten (N = 248) kam es bei 129 (52%) zu einem Erhalt der Strukturen. In der Kohorte (N = 145) > 90 Tage kam es bei 82 (57%) zu einem Erhalt.

Hier zeigte die univariate statistische Auswertung auch keinen signifikanten Anstieg der nicht zu erhaltenden Nervengefäßbündel in Abhängigkeit zu einem längeren Zeitintervall (χ^2 , p-Wert = 0,498).

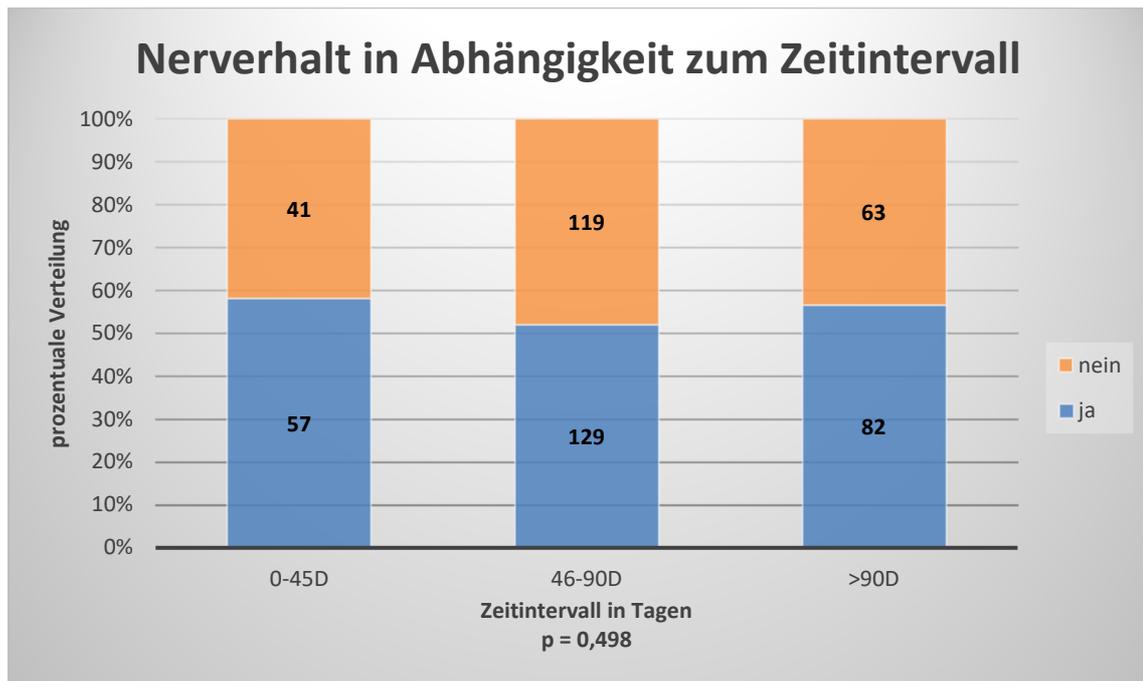


Abbildung 18: Nerverhalt in Abhängigkeit zum Zeitintervall Darstellung des Nerverhalts in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.5.5 Tumordaten in Abhängigkeit zum Zeitintervall

3.5.5.1 T-Stadium in Abhängigkeit zum Zeitintervall

Bei 497 Patienten konnte eine Einteilung der T-Stadien in Abhängigkeit zum Zeitintervall vorgenommen werden. Das Stadium pT2c war in den Gruppen jeweils am häufigsten vertreten. Das Verhältnis zu schlechteren Stadien ändert sich in den Gruppen 46 – 90 Tage und > 90 Tage hin zu den Schlechteren.

Die Verteilung des pT-Stadiums in den beschriebenen Zeitintervallgruppen (0 – 45 Tage, 46 – 90 Tage und > 90 Tage) wird jeweils für pT2a (respektive 12 [12%] vs. 25 [10%] vs. 17 [11%]), für pT2b (0 [0%] vs. 3 [1%] vs. 5 [3%]), für pT2c (56 [57%] vs. 110 [44%] vs. 79 [53%]), für pT3a (16 [16%] vs. 62 [25%] vs. 34 [23%]), für pT3b (14 [14%] vs. 47 [19%] vs. 15 [10%]) und für pT4 (0 [0%] vs. 2 [0,8%] vs. 0 [0%]) in Abbildung 19 graphisch dargestellt.

Die univariate statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen pT-Stadium in Abhängigkeit zur Länge des Zeitintervalls (χ^2 , p-Wert = 0,073).

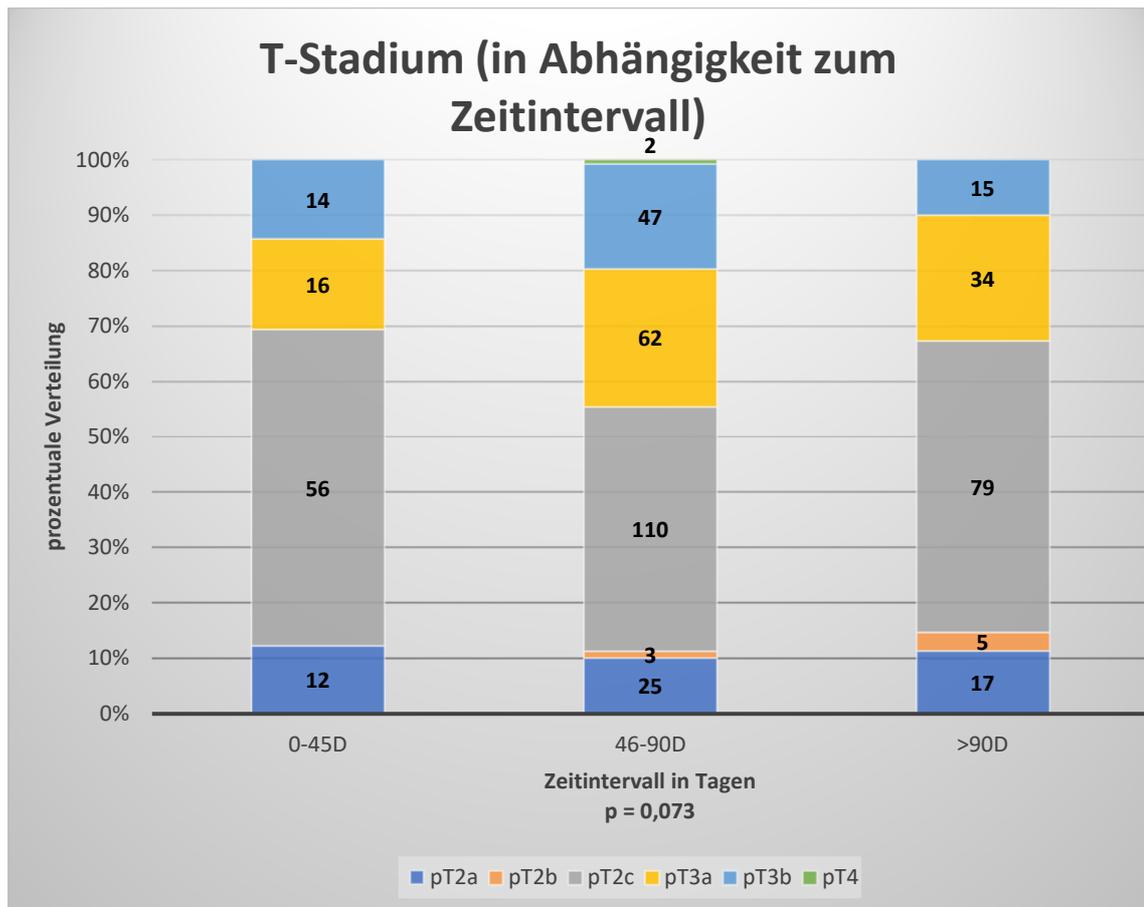


Abbildung 19: T-Stadium in Abhängigkeit zum Zeitintervall zwischen Biopsie und radikaler Prostatektomie Darstellung des T-Stadiums (siehe 6.6) in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.5.5.2 LK-Status (Lymphknotenbefall des Tumors)

Bei 496 Patienten konnte in der Gruppe 0 – 45 Tage bei 8,2% (N = 8), in der Gruppe 46 – 90 Tage bei 6,8% (N = 17) und in der Gruppe > 90 Tage bei 2,7% (N = 4) ein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden. Nach univariater statistischer Auswertung zeigte sich kein signifikanter Anstieg des positiven Lymphknotenstatus in Abhängigkeit zum Zeitintervall (χ^2 , p-Wert = 0,129).

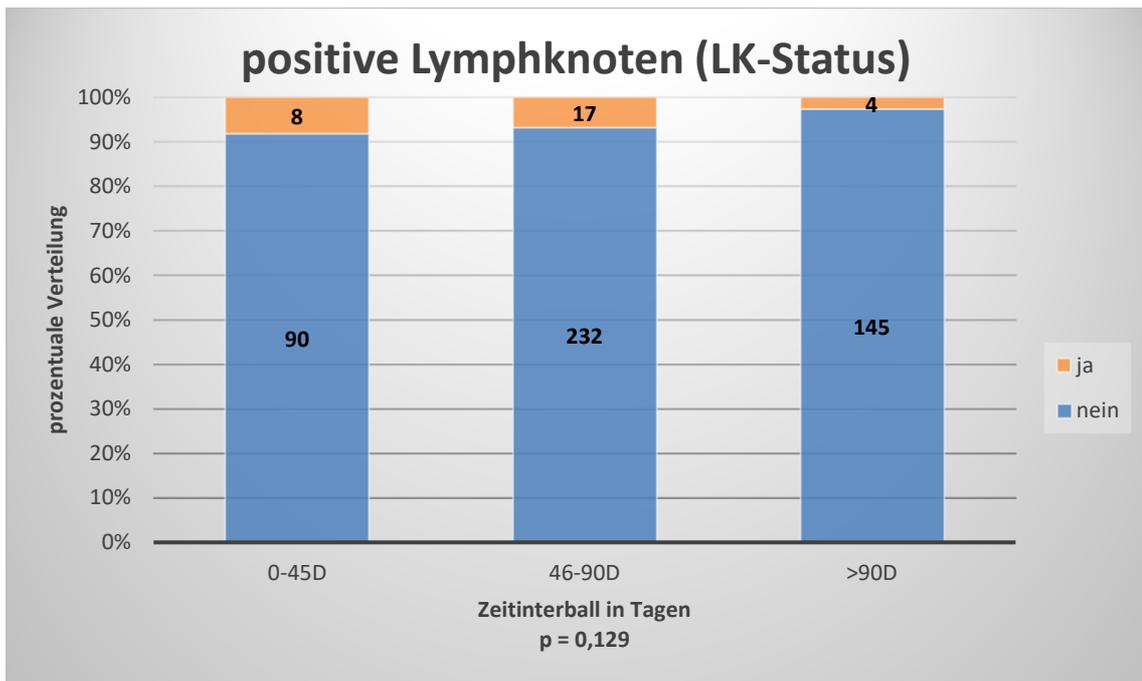


Abbildung 20: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit zum Zeitintervall Darstellung des LK-Status (positive Lymphknoten) in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.5.5.3 Postoperativer *Gleason Score* in Abhängigkeit zum Zeitintervall

Die Verteilung des postoperativen *Gleason Scores* bei insgesamt 498 Patienten in den beschriebenen Zeitintervallgruppen (0 – 45 Tage, 46 – 90 Tage und > 90 Tage) wird jeweils für *Gleason 6* (respektive 13 [13%] vs. 29 [12%] vs. 18 [12%]), für *Gleason 7a* (44 [45%] vs. 85 [34%] vs. 66 [44%]), für *Gleason 7b* (21 [21%] vs. 70 [28%] vs. 39 [26%]), für *Gleason 8* (16 [16%] vs. 42 [18%] vs. 14 [9%]), für *Gleason 9* (4 [4%] vs. 25 [10%] vs. 12 [8%]), in Abbildung 21 graphisch dargestellt. Die univariate statistische Auswertung zeigte auch hier keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem postoperativen *Gleason Score* in Abhängigkeit zur Länge des Zeitintervalls (χ^2 , p-Wert = 0,167).

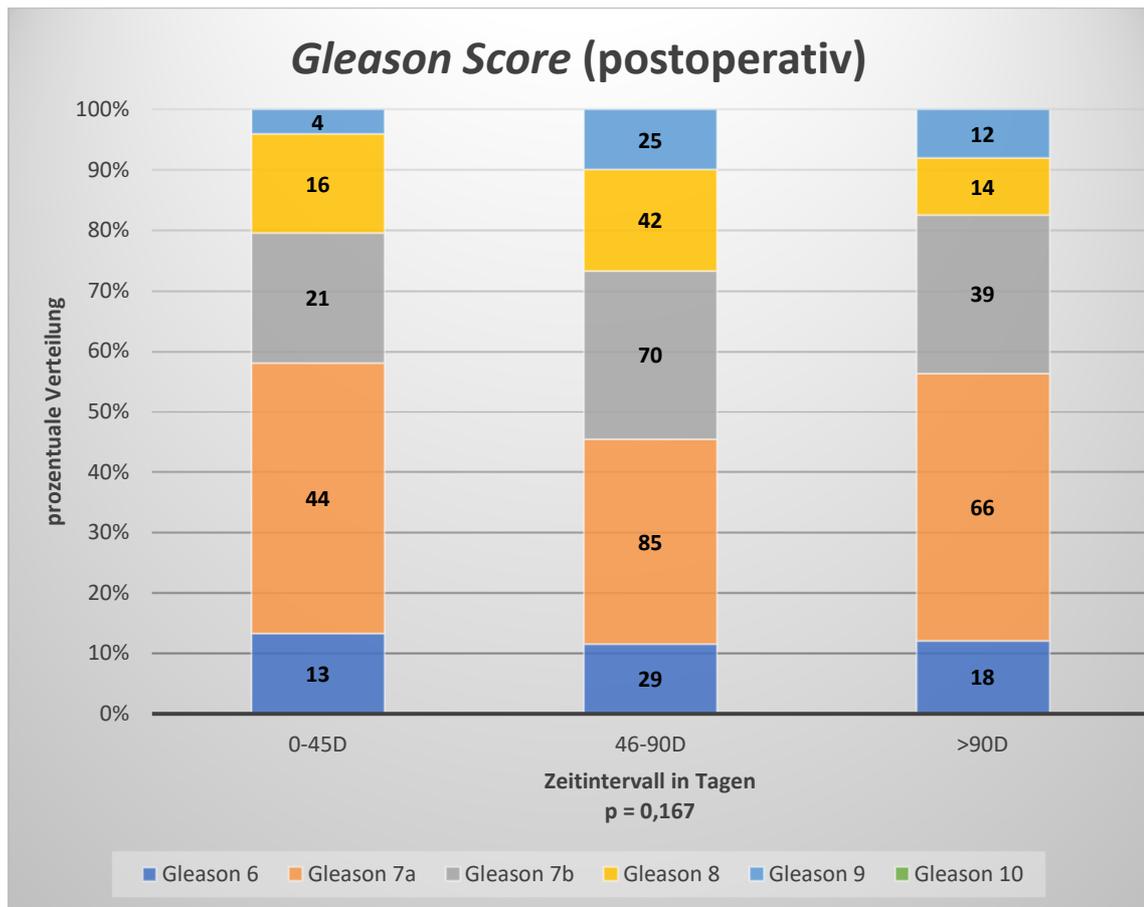


Abbildung 21: Postoperativer Gleason Score in Abhängigkeit zum Zeitintervall zwischen Biopsie und radikaler Prostatektomie Darstellung des postoperativen Gleason Score (6 vs. 7a vs. 7b vs. 8 vs. 9 vs. 10 [siehe Tabelle 1]) in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.5.5.4 R-Status

Von insgesamt 498 Patienten zeigte sich in der Gruppe 0 – 45 Tage (N = 97) bei 15 Patienten (16%) ein R1-Status. In der Zeitintervallgruppe (N = 252) 46 – 90 Tage gab es 52 (21%) Patienten mit dem Status R1. In der Kohorte > 90 Tage (N = 149) gab es 23 (15%) R1-Resektionen.

Die univariate statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Anstieg der R1-Resektionen in Abhängigkeit zu einem längeren Zeitintervall (χ^2 , p-Wert = 0,323).

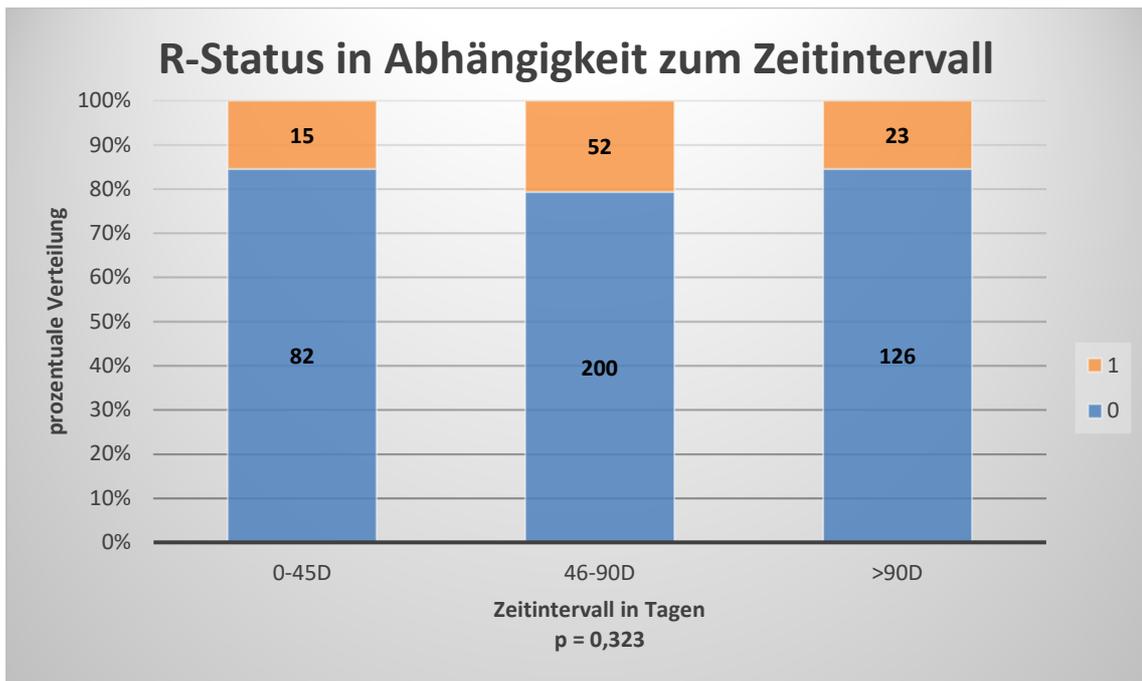


Abbildung 22: R-Status in Abhängigkeit zum Zeitintervall Darstellung des R-Status (positive Schnittränder (R1-Status) in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.5.5.5 *Upgrading* in Abhängigkeit zum Zeitintervall

Bei Patienten, bei denen 0 – 45 Tage zwischen histologischer Sicherung und radikaler Prostatektomie vergingen, kam es bei 22,7% (N = 22) zu einem *Upgrading*. In der 46 – 90 Tage-Kohorte kam es bei 38,2% (N = 96) zu einem *Upgrading*. Bei Patienten mit einem Zeitintervall von > 90 Tagen kam es bei 35,4% (N = 52) zu einem *Upgrading*. Nach der univariaten statistischen Auswertung wurde deutlich, dass je mehr Zeit zwischen histologischer Sicherung und radikaler Prostatektomie verging, es vermehrt zu einem postoperativen *Upgrading* kam (χ^2 , p-Wert = 0,022).

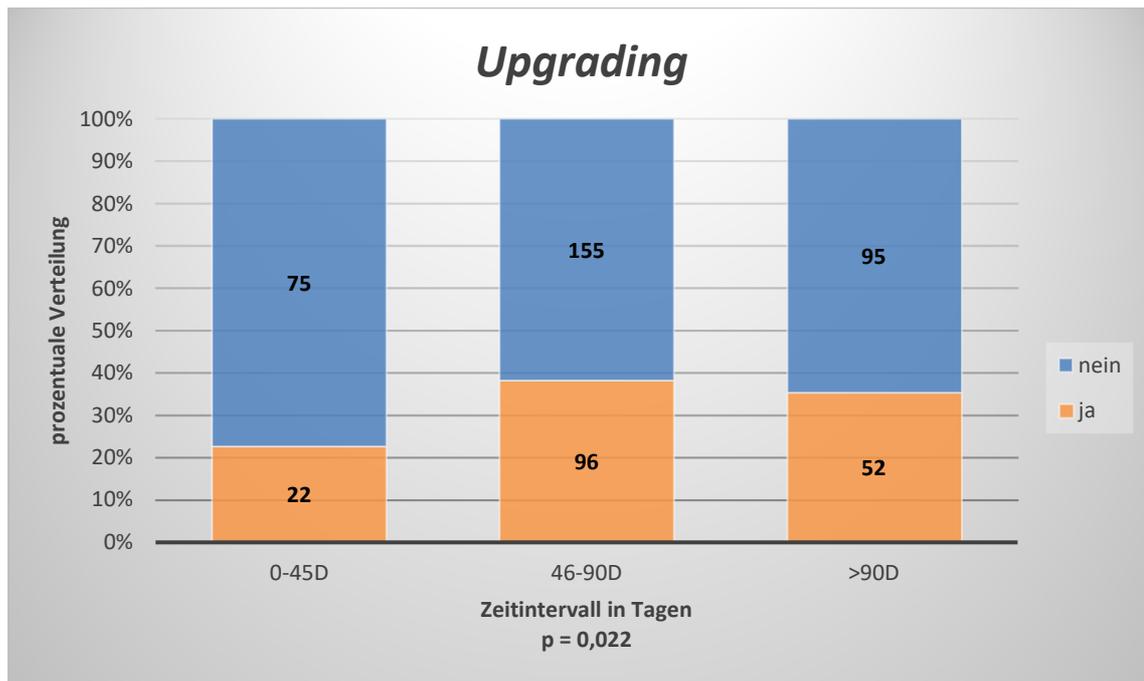


Abbildung 23: Upgrading in Abhängigkeit zum Zeitintervall Darstellung des *Upgradings* in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.5.5.5.1 *Upgrading low risk* Patienten (D'Amico)

In der Gruppe der 79 *low risk* Patienten nach D'Amico zeigten sich von 11 Patienten des Zeitintervalls 0 – 45 Tage bei 6 (55%) ein *Upgrading*. In der 46 – 90-Tage-Kohorte der Patienten (N = 41) zeigte sich bei 19 Patienten (46%) ein *Upgrading*. Bei den > 90 Tage-Patienten (N = 37) wurde bei 15 Patienten (56%) ein *Upgrading* diagnostiziert. Nach der univariate statistischen Auswertung konnte kein signifikanter Zusammenhang in der *low risk* Gruppe zwischen einem *Upgrading* in Abhängigkeit zum Zeitintervall gefunden werden (χ^2 , p-Wert = 0,758).

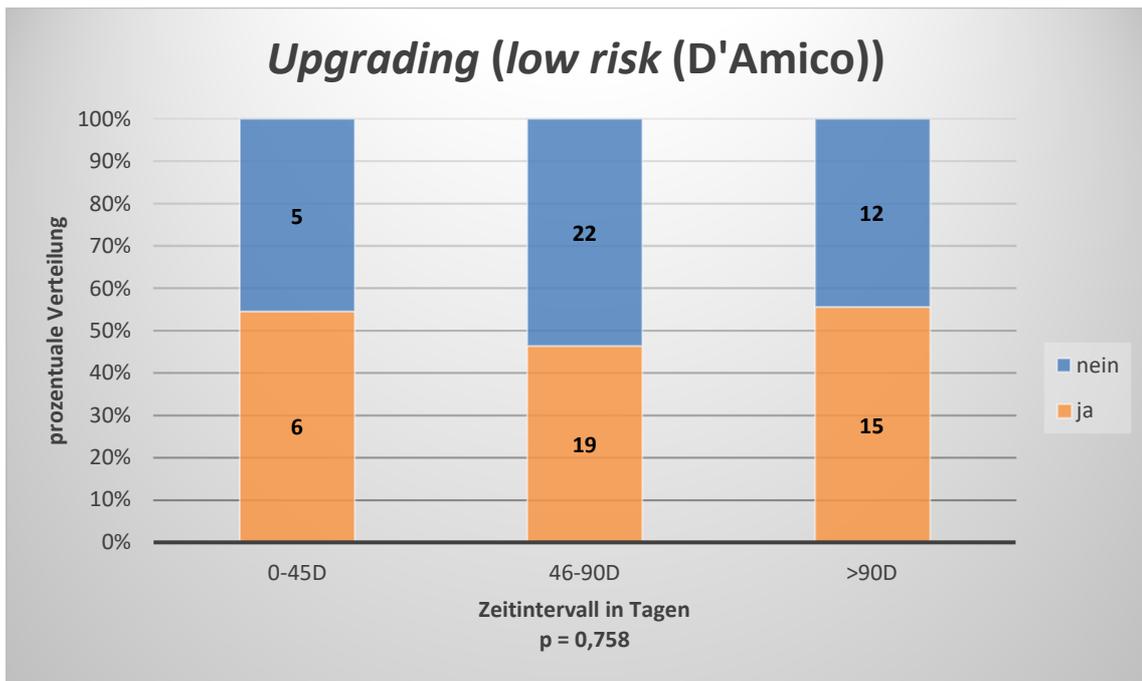


Abbildung 24: Upgrading abhängig vom Zeitintervall und D'Amico (low risk) Darstellung des Upgradings in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) und zur D'Amico-Risikogruppe (*low risk*). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.5.5.5.2 Upgrading intermediate risk Patienten (D'Amico)

Von 342 *intermediate risk* Patienten kam es in der 0 – 45-Tage-Gruppe (N = 72) bei 11 Patienten (15%). In der 46 – 90-Tage-Kohorte (N = 167) wurde bei 63 Patienten (38%) ein Upgrading beobachtet. Bei Patienten (N = 37), die über 90 Tage warteten, hatten 30 Patienten (41%) ein Upgrading. Bei der Kohorte der *intermediate risk* Patienten zeigte die univariate statistische Auswertung einen starken signifikanten Zusammenhang zwischen einem Upgrading und einem längeren Zeitintervall zwischen histologischer Sicherung und radikaler Prostatektomie (χ^2 , p-Wert = 0,002).

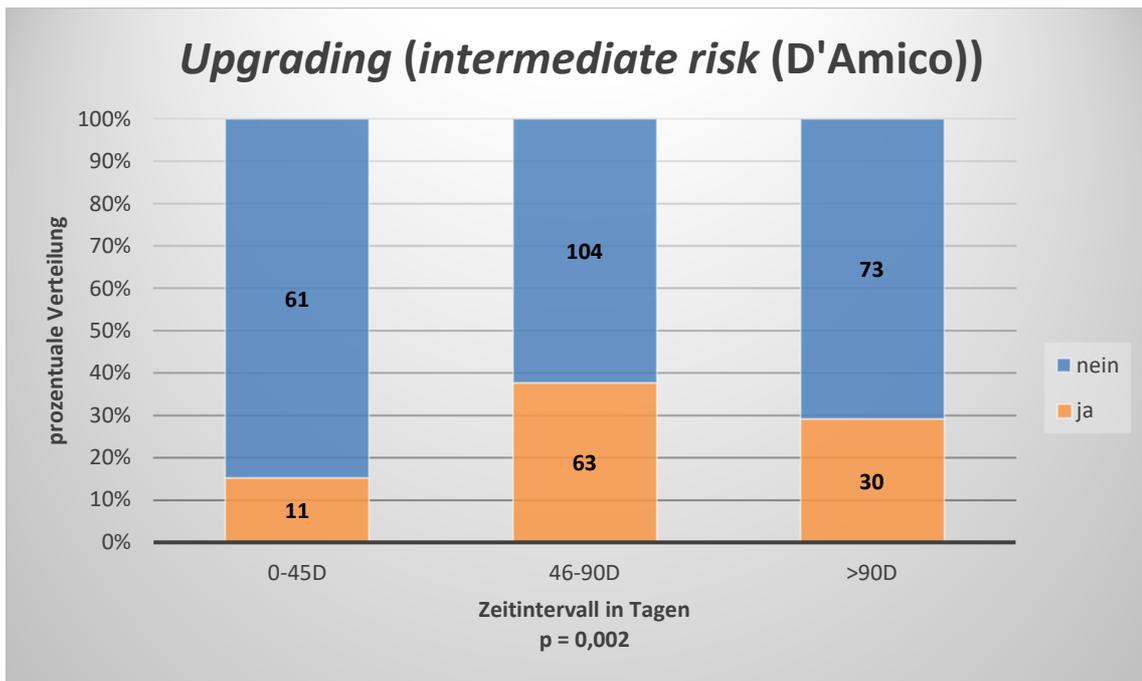


Abbildung 25: Upgrading abhängig vom Zeitintervall und D'Amico (intermediate risk) Darstellung des Upgradings in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) und zur D'Amico-Risikogruppe (intermediate risk). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

In einer Subanalyse wurde in dieser Risikogruppe der *intermediate risk* wurden in einer gesonderten Betrachtung nur die Patienten berücksichtigt, welche eine konventionelle TRUS-Prostatastanzbiopsie erhalten haben (ohne MRT-Fusionsbiopsie). In dieser Gruppe (N = 232) wurde auch wiederum ein signifikanter Zusammenhang zwischen *Upgrading* und einem längeren Zeitintervall gefunden (χ^2 , p-Wert = 0,002).

3.5.5.5.3 Upgrading high risk Patienten (D'Amico)

Zuletzt wurde das Patientenkollektiv betrachtet, welches nach D'Amico als *high risk* Gruppe eingeordnet wurde (N = 74). In der 0 – 45-Tage-Gruppe (N = 14) kam es bei 5 (36%) zu einem *Upgrading*. In der 46 – 90-Tage-Kohorte (N = 43) erhielten 14 Patienten (33%) ein *Upgrading*. Bei Patienten (N = 17), die > 90 bis zur Operation hatten, fand sich bei 7 Patienten (41%) ein *Upgrading*. In der *high risk* Gruppe zeigte sich nach univariater statistischer Auswertung kein signifikanter Anstieg der Patienten, welche ein *Upgrading* erhalten hatten, zu deren Zeitintervall (χ^2 , p-Wert = 0,635).

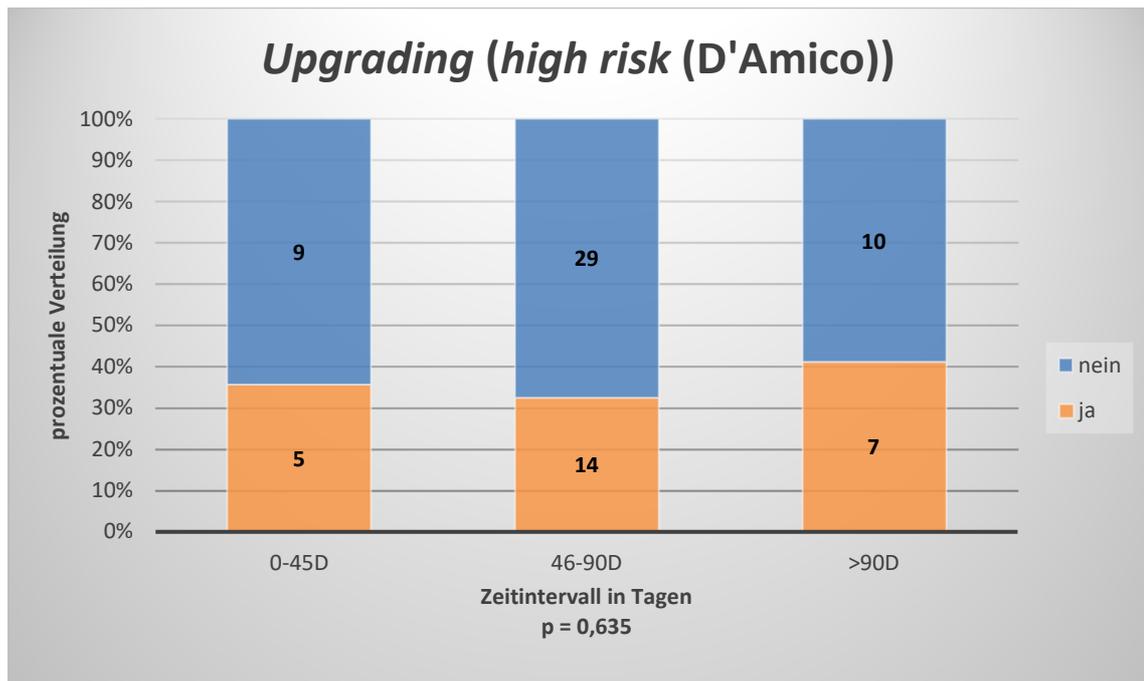


Abbildung 26: Upgrading abhängig vom Zeitintervall und D'Amico (high risk) Darstellung des *Upgradings* in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) und zur D'Amico-Risikogruppe (*high risk*). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

Des Weiteren wird auch für die CAPRA-Risikogruppen die Abhängigkeit eines möglichen *Upgradings* zum Zeitintervall wie bei den D'Amico-Risikogruppen untersucht. Die jeweiligen graphischen Darstellungen befinden sich im Anhang (siehe Abschnitt 6.5).

Nach der univariaten statistischen Auswertung der *low risk* Gruppe (CAPRA) wurde, wie bei der Einteilung nach D' Amico, kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem *Upgrading* in Abhängigkeit zum Zeitintervall gefunden (χ^2 , p-Wert = 0,527).

In der *intermediate risk* Gruppe wurde jedoch auch wie bei D'Amico-Klassifikation ein signifikanter Anstieg der *Upgradings* in Abhängigkeit zum Zeitintervall festgestellt (χ^2 , p-Wert = 0,036).

Zuletzt wurde *high risk* Gruppe der CAPRA-Klassifikation betrachtet und wie bei der D'Amico-Klassifikation wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem *Upgrading* und des Zeitintervalls des Patienten festgestellt (χ^2 , p-Wert = 0,774).

3.5.6 Postoperative Daten in Abhängigkeit zum Zeitintervall

3.5.6.1 Komplikationen in Abhängigkeit zum Zeitintervall

Bei 500 Patienten wurden postoperative Komplikationen in Abhängigkeit zum Zeitintervall festgehalten. In der 0 – 45-Tage-Gruppe (N = 98) kam es bei 14 (14%) zu postoperativen Komplikationen. Im Patientenkollektiv (N = 252), welches 46 – 90 Tage wartete, wurden bei 42 (17%) Komplikationen dokumentiert. In der > 90-Tage-Zeitintervallgruppe (N = 150) traten bei 22 (15%) Patienten postoperative Komplikationen auf.

Nach der univariaten statistischen Auswertung wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit zum Zeitintervall gefunden (χ^2 , p-Wert = 0,800).

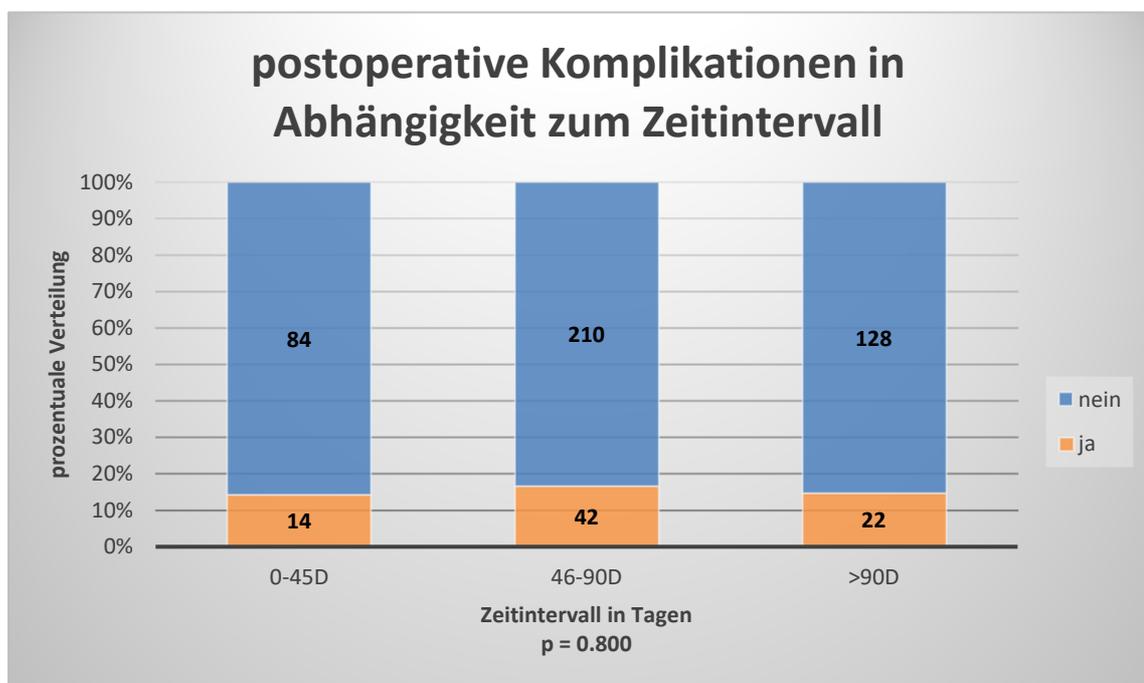


Abbildung 27: postoperative Komplikationen in Abhängigkeit zum Zeitintervall Darstellung der postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.5.6.1.1 Postoperative Anastomoseninsuffizienzen

In der 0 – 45-Tage-Gruppe (N = 98) kam es bei 5 Patienten (5%) zu einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz. 16 Patienten (6%) der Patientengruppe (N = 252), die 46 – 90 Tage warteten, kam es zu einer späteren Anastomoseninsuffizienz. In der letzten Zeitintervallgruppe (N = 150; > 90 Tage) erlitten 14 Patienten (9%) eine Anastomoseninsuffizienz.

Die univariate statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Anstieg der Anastomoseninsuffizienzen in Abhängigkeit zu einem längeren Zeitintervall (χ^2 , p-Wert = 0,375).

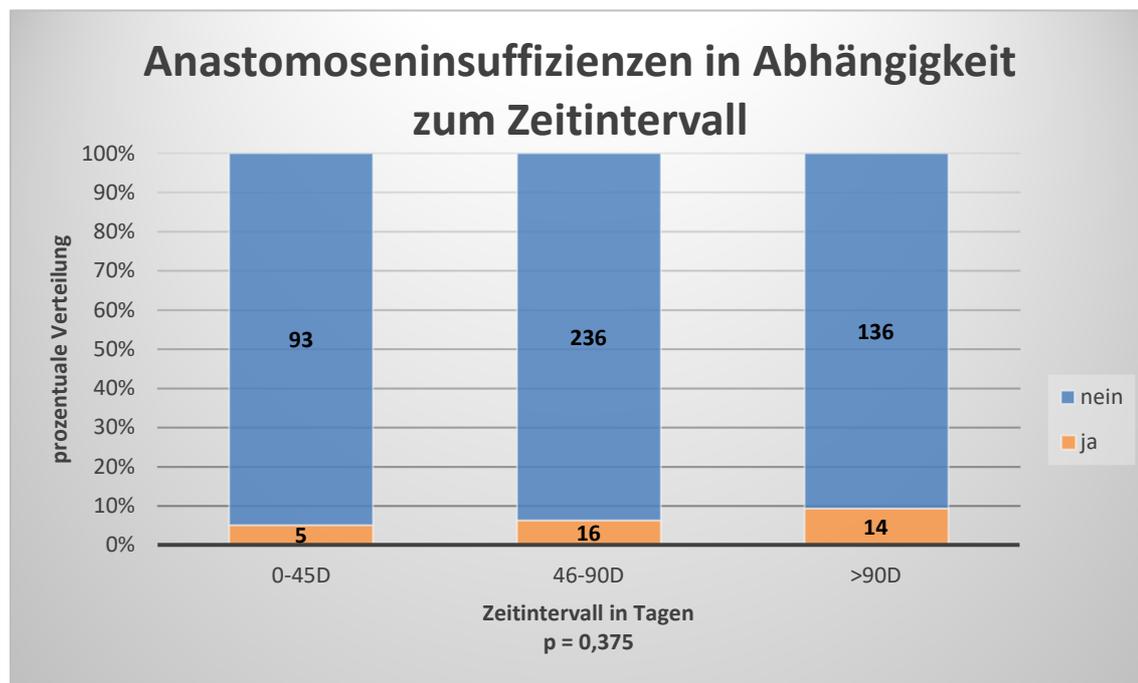


Abbildung 28: Anastomoseninsuffizienzen in Abhängigkeit zum Zeitintervall Darstellung der Anastomoseninsuffizienzen in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.5.6.1.2 Postoperative Lymphozelen

In der 0 – 45-Tage-Gruppe kam es bei 10,2% (N = 10) zu postoperativen Lymphozelen, in der Gruppe 46 – 90 Tage bei 17,1% (N = 43) und in der Gruppe > 90 Tage bei 10% (N = 15).

Hier zeigte die univariate statistische Auswertung keinen signifikanten Anstieg der Lymphozelenbildung in Abhängigkeit zu einem längeren Zeitintervall (χ^2 , p-Wert = 0,075).

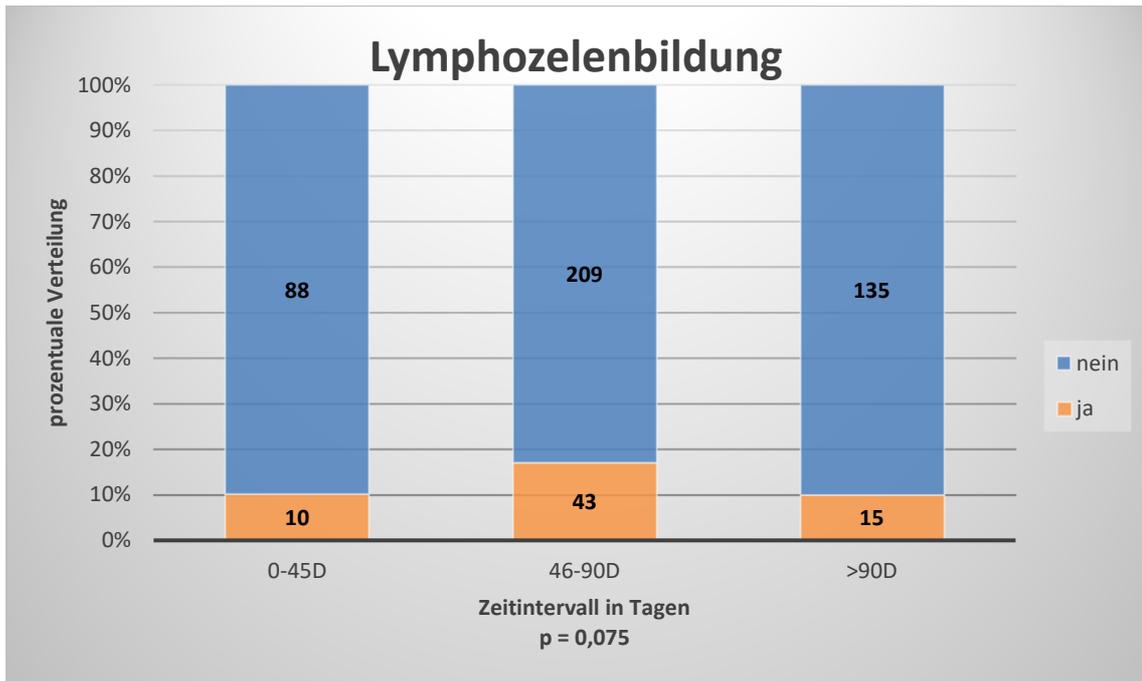


Abbildung 29: Auftreten von Lymphozellen in Abhängigkeit zum Zeitintervall Darstellung der Lymphozellenbildung in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.5.6.1.3 Postoperative Infekte

In der ersten Gruppe (0 – 45 Tage; N = 98) kam es bei 3 Patienten (3%) zu einem postoperativen Infekt. Bei den Patienten (N = 252), welche 46 – 90 Tage warteten, kam es bei 9 (4%) zu einem postoperativen Infekt. In der > 90-Tage-Kohorte (N = 150) kam es bei 7 (5%) zu einem Infekt postoperativ.

Hier zeigte die univariate statistische Auswertung auch keinen signifikanten Anstieg der postoperativen Infekte in Abhängigkeit zu einem längeren Zeitintervall (χ^2 , p-Wert = 0,782).

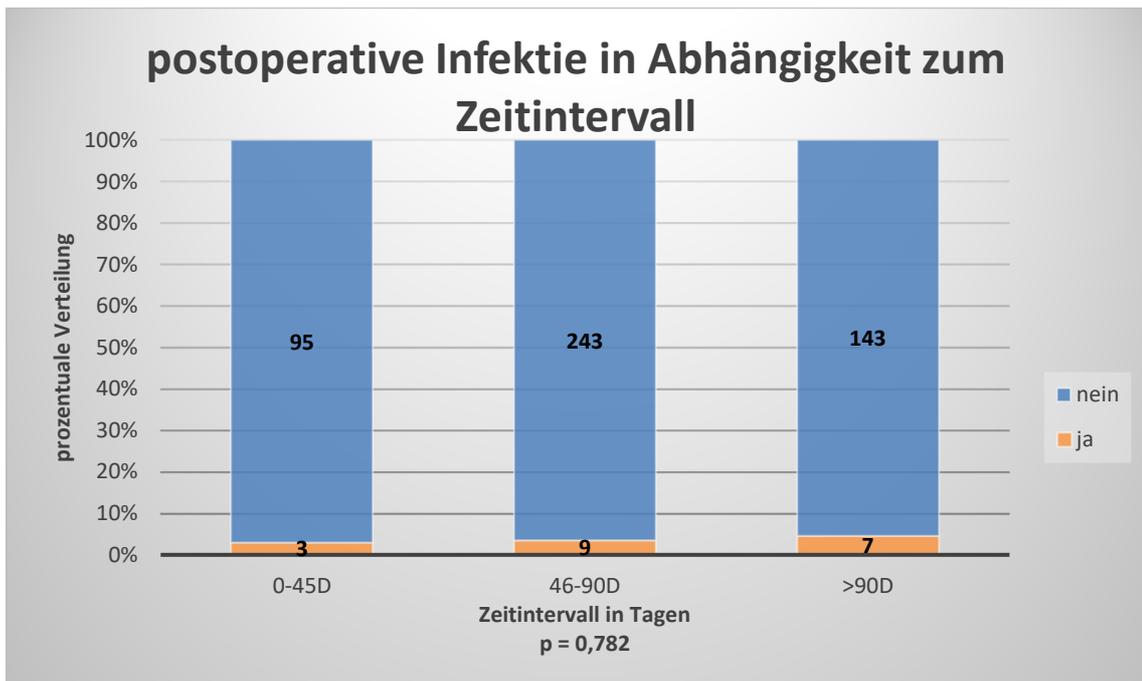


Abbildung 30: postoperative Infekte in Abhängigkeit zum Zeitintervall Darstellung der postoperativen Infekte in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

3.6 Multivariate Auswertung

Die für diese Arbeit relevanten untersuchten Parameter (Zeitintervall zwischen Biopsie und radikaler Prostatektomie, Alter, PSA-Wert [präoperativ], D'Amico, *Gleason Score*) wurden zusätzlich multivariat analysiert. Die Parameter, die als unabhängige Prädiktoren in diese Analyse einfließen, zeigten in der vorherigen univariaten statistischen Auswertung einen p-Wert von 0,1 oder kleiner. Die Analyse zeigt den Einfluss der Faktoren auf ein mögliches postoperatives *Upgrading*.

Die nachstehende Tabelle ist in folgender Art und Weise zu betrachten und interpretieren: Die hier angegebene Odds Ratio (OR) gibt das Verhältnis für das Auftreten eines Ereignisses an. Liegt der Wert der OR bei 1, sind die Chancen für das Auftreten eines Ereignisses in zwei Gruppen gleich groß. Wenn der ermittelte Wert unter 1 liegt, ist die Chance für das Zutreffen in der ersten Gruppe größer. Liegt der Wert wiederum über 1, ist die Chance für das Auftreten in der ersten Gruppe kleiner. Die Differenz zum Wert 1 entspricht dem Prozentwert der jeweiligen Erhöhung innerhalb der zu betrachtenden Gruppe. Dieser Prozentwert spiegelt die Erhöhung des Risikos bei einer Änderung der kategorialen Variablen wider. Der Wertebereich der OR wird über das Konfidenzintervall wiedergegeben. Mithilfe des p-Wertes lässt sich eine Aussage über die Signifikanz tätigen, wobei p-Werte kleiner 0,05 als statistisch signifikant anzusehen sind.

Tabelle 11. Multivariate Untersuchung bezüglich eines *Upgradings*

Tabelle 11 zeigt eine Übersicht der multivariaten Untersuchung.

Parameter	Einfluss relevanter Parameter auf das <i>Upgrading</i> (multivariat)		
	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Zeitintervall (< 45 Tage) (46 – 90 Tage) (> 90 Tage)	1 (Referenz)		
	2,25	1,31 – 4,02	0,004
	1,92	1,06 – 3,57	0,034
Alter (Jahre)	1,04	1,01–1,07	0,02
D'Amico (<i>Inter</i>) (<i>Low</i>) (<i>High</i>)	1 (Referenz)		
	2,74	1,63 – 4,63	< 0,001
	0,59	0,27 – 1,21	0,166
PSA-Wert (präop) (ng/ml)	1,04	1,01– 1,06	0,007

PSA = prostataspezifisches Antigen

In der Tabelle 11 wird gezeigt, dass es in den definierten Zeitintervallen (46 – 90 Tage; > 90 Tage) zu einem erhöhten Risiko für ein postoperatives *Upgrading* kam (OR = 2,25; bzw. 1,92) (p-Wert = 0,004; bzw. 0,034). Ebenso kam es bei einem steigenden Patientenalter (OR = 1,04; p-Wert = 0,02) und einem zunehmenden präoperativen PSA-Wert (OR = 1,04; p-Wert = 0,007) zu einem signifikant wahrscheinlicheren *Upgrading*. Anders verhält es sich bei den D'Amico-Risikogruppen. Während es bei der *low risk* (*Low*) Kohorte einen statistisch signifikanten (p-Wert < 0,001) Unterschied in dem Auftreten eines *Upgradings* gibt (OR = 2,74) bezogen auf die *intermediate risk* Gruppe (*Inter*), konnte dieses für die *high risk* (*High*) Gruppe bezogen auf die *intermediate risk* Gruppe (p-Wert = 0,166; OR = 0,59) nicht nachgewiesen werden.

Anhand der in Tabelle 11 dargestellten Einflussnahme relevanter Parameter auf ein postoperatives *Upgrading* sowie der zugehörigen Abbildung 31 (ROC-Kurve) konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter, dem Zeitintervall, dem präoperativen PSA-Wert und der Risikogruppe *low risk* (D'Amico) auf ein *Upgrading* erbracht werden. Die Richtgröße für das multivariate Modell wird durch den AUC-Wert von 0,673 erbracht, welches eine mittelgradige Diskriminierung und Kalibrierung des Modells bestätigt.

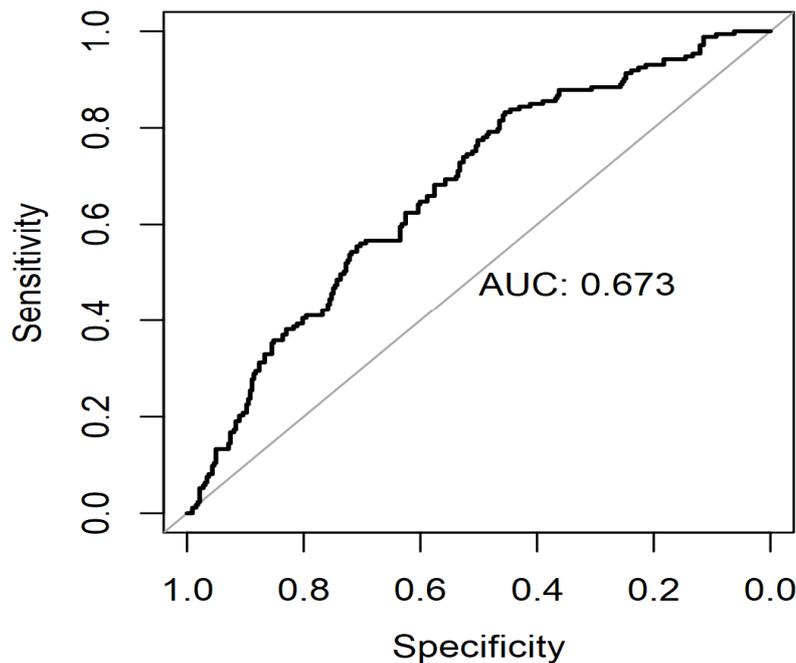


Abbildung 31: Einfluss relevanter Parameter auf ein *Upgrading* anhand einer ROC-Kurve Darstellung der ROC (Receiver Operating Characteristic) -Kurve und des AUC (Area under the curve) -Wertes. Die x-Achse zeigt die Spezifität und die Y-Achse die Sensitivität.

4 Diskussion

Für viele Patienten stellt die Diagnose Prostatakrebs einen großen Einschnitt in ihrem Leben dar. Die Patienten müssen sich mit der Strukturierung des Alltags und der Planung der Therapie auseinandersetzen. Dieser Prozess kann mitunter Wochen bis Monate zwischen der histologischen Sicherung und der radikalen Prostatektomie bedeuten. Besonders im Rahmen der aktuellen Covid-19-Pandemie, in der elektive Eingriffe verschoben werden, kommt zu den zuvor genannten Faktoren, die eine Verzögerung bedeuten können, eine weitere hinzu. Deswegen ist es für den Patienten und den behandelnden Arzt von besonderem Interesse, den Einfluss des Zeitintervalls zwischen der Sicherung (Prostatastanzbiopsie) des Prostatakarzinoms und der kurativen Therapie zu kennen. Dieses Zeitintervall könnte einen Einfluss auf peri- und postoperative Parameter sowie auf den onkologischen *Outcome* (z. B. postoperatives *Upgrading*) haben.

Die im Ergebnisteil formulierten Ergebnisse zeigen die Auswirkung des Zeitintervalls auf die perioperativen (Blutverlust, OP-Zeit, Schwierigkeitsgrad der Operation), postoperativen (R-Status, Komplikationen) und onkologischen Parameter (pT-Stadium, LK-Status; *Upgrading*). Im Folgenden werden die herausgearbeiteten Ergebnisse interpretiert. Zudem werden die Ergebnisse kritisch den Ergebnissen aktueller und relevanter Publikationen mit ähnlichen Studienpopulationen gegenübergestellt und in ihrer Relevanz eingeordnet. In der Gegenüberstellung der Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer Publikationen soll die klinische Relevanz des Faktors „Zeit“ zwischen histologischer Sicherung und radikaler Prostatektomie für den klinischen Alltag diskutiert und erörtert werden.

In unserer Studie konnten wir einige interessante Zusammenhänge nachweisen. Insbesondere bei den onkologischen Resultaten wurden Abhängigkeiten von verschiedenen Variablen von der Zeit aufgezeigt. Des Weiteren konnten auch bei den peri- und postoperativen Parametern Nachweise zum Einfluss der Zeit gezeigt werden.

4.1 Interpretation der klinischen Parameter im Vergleich zur aktuellen Literatur

Die in dieser Arbeit gezeigten Daten zu Alter, Prostatavolumen, PSA-Wert, Zeitintervall zwischen histologischer Sicherung und Prostatektomie sowie die peri- (Blutverlust, OP-Zeit), postoperativen (R-Status, Komplikationen) und onkologischen (pT-Stadium, N-Status, *Gleason Score*) Parameter wurden in den vergleichbaren Studien verschiedener Arbeitsgruppen zur selben Thematik verwendet (Park et al. 2014; Westerman et al. 2019; Morini et al. 2018).

Um diese Arbeit einzuordnen und mit weiteren Studien zu vergleichen, wurden eine groß angelegte Studie der Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA (Westerman et al. 2019), wie auch eine Meta-Analyse, die neun Studien mit insgesamt 8579 Patienten verglich (Li et al. 2020), als Referenzen genutzt.

4.2 Demographische Daten im Vergleich

4.2.1 Individuelle Patientenparameter / mögliche *Confounder* (Alter; PSA-Werte; Prostatavolumen)

4.2.1.1 Alter

Das Göttinger Patientenkollektiv gleicht in Bezug auf das Alter (66,4 Jahre [\pm 6,9]) den Studienkohorten in ähnlichen Studien. In einer Studie von Park et al. (2014) zum Beispiel liegt das durchschnittliche Alter des Patienten bei 64,5 Jahren (\pm 7,3). Insgesamt variiert das Alter der Studienpopulationen der Studien mit ähnlicher Fragestellung von $61,5 \pm 7,1$ Jahren (Westerman et al. 2019) bis $68,13 (\pm 5,9)$ (He et al. 2018).

Dies zeigt, dass sich dieses Kollektiv von den Patientenkollektiven der relevanten Literatur nicht wesentlich hinsichtlich des Alters unterscheidet. Des Weiteren passt unser Kollektiv bezüglich des Alters auch zu den allgemeinen epidemiologischen Daten für das Prostatakarzinom in Deutschland. Hier lag der Median für das Erkrankungsalter 2016 bei 72 Jahren (RKI 2019) und bei der Göttinger Kohorte bei 67,1 Jahren (IQR 61,6 – 71,4 Jahre) (siehe Abschnitt 3.2.1).

4.2.1.2 PSA-Wert

Der PSA-Wert wurde in der Literatur in allen Untersuchungen erhoben, weshalb er sich besonders eignet, die Patientenkohorten verschiedener Studien miteinander zu vergleichen. Der PSA-Wert wird allgemein vor der ersten histologischen Sicherung oder unmittelbar vor der radikalen Prostatektomie erhoben und dient der Verlaufskontrolle und Monitoring des Prostatakarzinoms (Catalona 2018).

Der mediane PSA-Wert vor Prostatastanzbiopsie in unserer Kohorte lag bei 8,1 ng/ml (IQR 5,9 – 12,3 ng/ml). In vergleichbaren Publikationen lag der mediane PSA-Wert bei ähnlichen Werten exemplarisch bei 6,3 ng/ml (IQR 4,8 – 9,7 ng/ml) (Ginsburg et al. 2020). Des Weiteren wurde im Göttinger Patientenkollektiv der PSA-Wert unmittelbar vor der radikalen Prostatektomie ermittelt. Dieser lag durchschnittlich bei 11,6 ng/ml (\pm 12,8 ng/ml). In

vergleichbaren Publikationen lag der präoperative PSA-Wert in Bereichen von 7,1ng/ml (\pm 7,1 ng/ml) (Westerman et al. 2019) bis 14,61 ng/ml (\pm 11,84 ng/ml) (Park et al. 2014).

Die Höhe des PSA-Wertes wird von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wie dem klinischen Stadium des Prostatakarzinoms (T-Stadium) oder dem *Gleason Score* (Bostwick 1994). Zudem korreliert die Höhe des PSA-Wertes mit dem Volumen der Prostata (Partin et al. 1990).

Ein weiterer Faktor ist das Alter des Patienten. In der Vergangenheit wurden hier Zusammenhänge insbesondere bis zur sechsten Lebensdekade erwiesen (Kirolos 1997).

In unseren Ergebnissen (siehe u. a. Abschnitt 3.3.1) wurde gezeigt, dass es nach univariater statistischer Auswertung (p -Wert = 0,099) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden dokumentierten PSA-Werten gab. Dies ist interessant für das im Verlauf diskutierte *Upgrading* der Patienten, da es nach dem Zeitintervall keinen signifikanten Unterschied der PSA-Werte gab. Dies lässt auf eine Unabhängigkeit dieses Parameters von der Zeit hindeuten.

Zudem konnten wir mit unserer errechneten Differenz zwischen den beiden ermittelten PSA-Werten (Δ -PSA-Werten) zeigen, dass es keine Abhängigkeit von der Höhe der Differenz der PSA-Werte zum Zeitintervall gab (siehe Abschnitt 3.5.3.1). Bestätigt wurden unsere Ergebnisse bezüglich der vermuteten Unabhängigkeit zwischen den PSA-Werten und dem Zeitintervall auch von vorhandenen Literaturquellen, da dort p -Werte von > 0.05 (Martin et al. 2009) bzw. 0,086 (Park et al. 2014) ermittelt wurden.

4.2.1.3 Prostatavolumen

Ein weiterer Parameter, der in der Literatur dokumentiert wurde, war das Prostatavolumen. Das Messen des Prostatavolumens erfolgte bei uns wie auch in anderen Studien mittels eines TRUS (Mitterberger et al. 2010).

Mit einem mittleren Prostatavolumen von 45,3 ml (\pm 22,4 ml) lag unser ermitteltes Volumen eher in höheren Bereichen. In der Studie von Westerman et al. (2019) lag das durchschnittliche Volumen bei 37,9 ml (\pm 19,9 ml), bei Kim et al. (2011) bei 42,3 (\pm 20,0 ml). Hier kann man die heterogenen Populationsgrößen von 237 Patienten (Kim et al. 2011) und 8579 Patienten (Westerman et al. 2019) als Faktor nennen, welcher eine Selektion und somit unterschiedliche Prostatavolumina bedingen könnte.

4.2.2 Histologische Sicherung mittels Prostatastanzbiopsie

4.2.2.1 Biopsieart und Einfluss auf die Ergebnisse

Die histologische Sicherung erfolgte in allen Studien mittels einer Prostatastanzbiopsie (Park et al. 2014; Zanaty et al. 2018). Bei der Göttinger Kohorte wurde auf unterschiedliche Methoden der Prostatastanzbiopsie zurückgegriffen. Bei 371 (71%) Patienten wurde diese TRUS-gesteuert und bei den restlichen 29% (N = 153) mit einer MRT-Fusionsbiopsie durchgeführt. In diesem Punkt unterscheidet sich unsere Patientenkohorte von den anderen Studien, in denen die Prostatastanzbiopsie nur TRUS-gesteuert durchgeführt wurde (Park et al. 2014; Zanaty et al. 2018). Die MRT-Fusionsbiopsie ist hinsichtlich der Detektionsrate von Prostatakarzinomen der konventionellen TRUS-Methode überlegen (Ahmed et al. 2017) und könnte somit die Ergebnisse in dieser Studie beeinflussen.

Bei der klassischen TRUS-Methode kommt es in bis zu 50% der Fälle zu einem späteren *Upgrading* (Shaw et al. 2014) und bei 57% der Patienten war es möglich, nach vorheriger negativer TRUS-Stanzbiopsie ein Prostatakarzinom in einer MRT-Fusionsbiopsie nachzuweisen (Hambrock et al. 2010).

Die bereits präsentierten Ergebnisse (siehe Abschnitt 6.4) zeigen, dass es bei dem Göttinger Patientenkollektiv keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Art der Prostatastanzbiopsie und dem Parameter des Zeitintervalls unter Berücksichtigung der Risikoklassifikation nach D'Amico und CAPRA gab.

4.2.2.2 Präoperativer *Gleason Score*

Bei unserem Patientenkollektiv war der *Gleason Score* 7a (3 + 4) in der Biopsie am häufigsten vertreten mit 38% (siehe Tabelle 7). In der Literatur, mit der diese Arbeit in Bezug gesetzt wird, dominierte der *Gleason Score* ≤ 6 , wobei die genaue Aufteilung und das Verhältnis der Werte in der Gruppe ≤ 6 nicht beschrieben wurden (Park et al. 2014; Jo et al. 2017). Aus einer großen Studie, die das Prostatakarzinom in seinen Eigenschaften im Allgemeinen beschreibt, geht hervor dass es sich bei den häufigsten *Gleason Scores* um die Scores 6 (3 + 3) sowie 7a (3 + 4) handelt (Grozescu und Popa 2017). Dies belegt, dass die Verteilung des *Gleason Scores* in unserer Untersuchung der Norm entspricht.

Dieser präoperative *Gleason Score* wird nach der radikalen Prostatektomie mit dem postoperativen *Gleason Score* verglichen. Dieser Vergleich ist wichtig, da präoperativ die Stanzbiopsie nur einen inkompletten histologischen Befund des Prostatakarzinoms liefern kann, welcher postoperativ anhand des Prostataresektates verifiziert oder verändert wird.

Nach der Gegenüberstellung der beiden Scores kann es zu einem *Upgrading* kommen. Postoperativ kann es häufig zu einer Diskordanz zwischen den beiden *Gleason Scores* kommen, was sowohl bei unserem Kollektiv (44%) (siehe Tabelle 7 und 10) wie auch in der Studie von Mansouri et al. (2018) nachgewiesen werden konnte. Dort kam es nur bei 43% der Patienten zu übereinstimmenden *Gleason Scores* (Mansouri et al. 2018).

Insgesamt konnte bei dem Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen Zeitintervall und präoperativem *Gleason Score* festgestellt werden (χ^2 , p-Wert = 0,288), was auch von den Ergebnissen von Jo et al. (2017) gestützt wird, die auch keine Signifikanz zwischen diesen Parametern nachweisen konnten (p-Werte = 0,409 – 0,648) (Jo et al. 2017). An dieser Stelle muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass der postoperative *Gleason Score*, welcher mithilfe des kompletten Resektats ermittelt wird, genauer und belastbarer ist und somit eine größere Bedeutung für die anschließende Therapie bzw. für das Risiko eines biochemischen Rezidivs für den Patienten hat (Corcoran et al. 2011). Bei den Patienten dieser Arbeit konnte wiederum kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall und dem postoperativen *Gleason Score* ermittelt werden (χ^2 , p-Wert = 0,167) (siehe Abschnitt 3.5.5.3).

4.2.3 Zeitintervall (Prostatastanzbiopsie/ radikale Prostatektomie)

Das Zeitintervall (Zeit zwischen Prostatastanzbiopsie und radikaler Prostatektomie) – der zentrale Parameter für die Fragestellung in dieser Arbeit – lag bei den Patienten im Median bei 70 Tagen (IQR 51 – 97 Tage). Westermann et al. (2019) beschrieben eine medianes Zeitintervall von 61 Tagen (IQR 37 – 84) und somit ein vergleichbares Zeitintervall. Andere Patientenkollektive zeigten zwischen histologischer Sicherung und Therapie durchschnittlich 191 Tage (Morini et al. 2018) bzw. ca. 56 Tage (Park et al. 2014). Dies zeigt, dass zwischen den unterschiedlichen Studien eine zum Teil große Heterogenität hinsichtlich des Zeitintervalls besteht. Für diese Arbeit wurde jedoch nicht die durchschnittliche Wartezeit ausgewertet, sondern die Ergebnisse aller Patienten, gruppiert nach verschiedenen Zeitintervallgruppen.

Das Göttinger Patientenkollektiv wurde in drei Zeitintervallgruppen (0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) eingeteilt, um Unterschiede bei klinischen und onkologischen Ergebnissen ausfindig zu machen. Für diese Einteilung gab es verschiedene Gründe. Zum einen konnte man die in sich schlüssige Verteilung der Patienten in diese drei Zeitintervalle zeigen (siehe Abschnitt 3.5.2) und zum anderen empfiehlt die Literatur ein Zeitintervall zwischen der histologischen Sicherung und Therapie von vier bis sechs Wochen (Sokoloff

und Brendler 2001), welches umgerechnet 42 Tagen entspricht und der Einteilung dieser Arbeit gleicht. Zudem haben Studien gezeigt, dass es insbesondere in den ersten drei Wochen nach der Prostatastanzbiopsie zu einem postbiopischen Hämatom bzw. einer Entzündung der Prostata kommen kann (Ikonen et al. 2001; Kaji et al. 1998), welches eine Auswirkung auf eine in diesem Zeitraum angesetzte radikale Prostatektomie haben könnte.

Die beiden Patientenpopulationen der größten Studien, die zum Vergleich zur Verfügung standen, hatten ähnliche Zeitintervallgruppen definiert, um Unterschiede für die untersuchten Parameter zu finden: vier bis sechs Wochen vs. sieben bis zwölf Wochen (Westerman et al. 2019), bzw. unter vier vs. über vier Wochen und unter sechs vs. über sechs Wochen (Li et al. 2020). Andere Studien wiederum verwendeten andere Zeitintervalle, welche länger angesetzt waren, zum Beispiel über drei und unter sechs Monate (Engl et al. 2020) bzw. in sechs Monatsschritten eingeteilt (Morini et al. 2018)).

4.3 Operative Daten im Vergleich zur Literatur

4.3.1 Perioperative Daten

4.3.1.1 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie wurde bei dem Göttinger Kollektiv ausschließlich als roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie durchgeführt, während bei den anderen vergleichbaren Studien auch andere Formen der radikalen Prostatektomie, wie die offen retropubische oder minimalinvasive laparoskopische Prostatektomie genutzt wurden (Park et al. 2014; Westerman et al. 2019). Studien haben bereits belegt, dass die roboterassistierte laparoskopische radikale Prostatektomie hinsichtlich etwaiger Komplikationen (erektile Dysfunktion, Anastomoseninsuffizienzen, postoperative Infekte) (Haglund et al. 2015; Ramsay et al. 2012) wie auch Operationsparametern wie dem Blutverlust den offenen und laparoskopischen Verfahren überlegen ist (Seo et al. 2016).

4.3.1.2 Perioperative Parameter (OP-Dauer; Blutverlust; Nerverhalt; Schwierigkeitsgrad)

4.3.1.2.1 OP-Dauer

Hinsichtlich der Dauer der Operation ist die Göttinger Kohorte mit einer mittleren OP-Dauer von 208 Minuten (± 50 Minuten) vergleichbar zu Studien mit derselben Thematik und Operationsmethode. Bei dem Kollektiv von Park et al. (2014) mit insgesamt 967 Patienten dauerte die roboterassistierte laparoskopische radikale Prostatektomie

durchschnittlich 252 Minuten (± 102 Minuten) (Park et al. 2014). Es gibt jedoch auch Studien, in denen die Operationsdauer eindeutig kürzer war: Bei Lee et al. (2011) war der Eingriff nach ungefähr 133 Minuten (± 29 Minuten) beendet. Die an dieser Stelle auffällige Heterogenität in den OP-Zeiten könnte unterschiedliche Ursachen haben. Natürlich wurden dieselben Operationsformen genutzt, jedoch wurden andere Faktoren, die den zeitlichen Ablauf einer Operation beeinflussen könnten, nicht benannt. Als Beispiele kann man hier die Lymphadenektomie oder das *Nerve-sparing* anbringen, welche gegebenenfalls eine längere OP-Zeit bedeuten. Des Weiteren hat eine aktuelle Studie Faktoren untersucht, die bei roboterassistierten Prostatektomien zu einer Verlängerung der Konsolenzeit führten. Die Arbeitsgruppe von Uchida et al. (2020) fand heraus, dass insbesondere ein Prostatavolumen von ≥ 35 ml, pelvines Fettgewebe ≥ 1400 cm³ und ein eingeschränkter Arbeitsbereich ≤ 500 cm³ die OP-Dauer statistisch signifikant (p-Wert $< 0,001$) verlängern kann (Uchida et al. 2020). Ein weiterer Faktor könnte auch die Heterogenität der Operateure darstellen, die je nach Erfahrung mehr oder weniger Zeit für den Eingriff benötigen (Chen et al. 2019).

Unser Patientenkollektiv zeigte insgesamt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall und der OP-Dauer (siehe Abschnitt 3.5.4.1). Zu diesem Ergebnis kam auch die Studie von He et al. (2018), bei dessen Patientenkollektiv ein p-Wert von 0,784 nach statistischer univariater Auswertung ermittelt wurde (He et al. 2018). Bei unserem Göttinger Kollektiv zeigte sich sowohl in der direkten Korrelationsanalyse (Zeitintervall in Tagen vs. OP-Dauer in Minuten) (p-Wert $\geq 0,05$, Pearsons' $R^2 = 0,003$) als auch in der gruppierten Analyse (OP-Zeit vs. Zeitintervall < 45 Tage, 46 – 90 Tage und > 90 Tage, Mann-Whitney-U p-Wert $> 0,05$) keine signifikante Korrelation.

In einer etwas älteren Studie aus dem Jahr 2007 wurde ein Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall und der OP-Dauer nachgewiesen (p-Wert $< 0,0005$) (Eggener et al. 2007). Dies führten die Autoren jedoch nicht ausschließlich auf das verlängerte Zeitintervall zurück, sondern auf einen erhöhten BMI, die Höhe des PSA-Wertes und den *Gleason Score* (Eggener et al. 2007). Zudem wurde in der Untersuchung von Eggener et al. (2007) die radikale Prostatektomie offen retropubisch durchgeführt, was sie von den beiden verglichenen Patientenkollektiven unterscheidet.

In der großen Studie (N = 967) von Park et al. (2014) konnte wiederum bei gleichem Operationsverfahren kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall und der Gesamtdauer des operativen Eingriffs gefunden werden (p-Wert = 0,065) (Park et al. 2014), was unsere Beobachtung der nicht vorhandenen Abhängigkeit der Parameter bestätigt.

4.3.1.2.2 Blutverlust

Ein weiterer dokumentierter Parameter ist der Blutverlust während der radikalen Prostatektomie (siehe Tabelle 8). Hier zeigte sich bei den Göttingern Patienten ein mittlerer Blutverlust von 258 ml (\pm 187 ml). Dieser Wert ist vergleichbar mit anderen Studien. Auch an dieser Stelle kann man unser Kollektiv mit dem von Park et al. (2014) gut vergleichen, da sich Operationsmethode und der durchschnittliche Blutverlust (280 ml \pm 270 ml) (Park et al. 2014) ähneln. Bei der statistischen Auswertung unserer Göttinger Daten konnte keine Signifikanz zwischen einem längeren Zeitintervall und dem Blutverlust, während der radikalen Prostatektomie nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 3.5.4.2). Dieses Ergebnis wurde auch in einer weiteren Studie belegt (p-Wert = 0,12) (He et al. 2018), welche hinsichtlich der Operationsmethode und dem Studiendesign mit der Göttinger Untersuchung vergleichbar ist.

Eine andere Studie deutete dagegen auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Blutverlust und der Zeit zwischen der Prostatastanzbiopsie und radikalen Prostatektomie hin (p-Wert = 0,01) (Westerman et al. 2019), jedoch wurden in dieser Untersuchung die Patienten mittels einer offenen retropubischen radikalen Prostatektomie therapiert (Westerman et al. 2019). An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass offen retropubische radikale Prostatektomien im direkten Vergleich mit minimalinvasiven laparoskopischen oder roboterassistierten radikalen Prostatektomien einen Nachteil hinsichtlich des Blutverlustes besitzen (Yaxley et al. 2016). Dass die offene Operationsmethode generell mit einem höheren Blutverlust assoziiert ist, belegten diverse Studien, welche einen statistisch signifikanten höheren Blutverlust bei dem Vergleich der beiden OP-Methoden zeigten (p-Wert < 0,001) (Haese et al. 2019; Yaxley et al. 2016)

In einer weiteren Veröffentlichung mit 1446 Patienten, bei der das Patientenkollektiv auch ausschließlich mit der roboterassistierten laparoskopischen radikalen Prostatektomie behandelt wurde, wurde in den von der Studie definierten Zeitintervallgruppen ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern Zeitintervall und Blutverlust gefunden (p-Wert = 0.069 – 0.381) (Jo et al. 2017).

4.3.1.2.3 Nerverhalt

Der Nerverhalt zur Erhaltung der erektilen Funktion des Patienten hat einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten. Dies spielt in der Planung und Durchführung der Operation eine wichtige Rolle. In unserer Studie war es möglich, bei 280 von 528 (53%) das Gefäß-Nervenbündel zu erhalten (siehe Abschnitt 3.3.5). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit anderen Untersuchungen. Dort war es möglich, bei bis zu 44% der Patienten die Schonung des Nervengeflechts zu erreichen (Park et al. 2014). Weiterhin zeigten unsere Ergebnisse, dass es nach statistischer Auswertung keinen Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall und einem Nerverhalt gab (siehe Abschnitt 3.5.4.3). Zu diesem Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe um Jo et al. (2017), in der definierten Zeitintervallgruppe von < 6 Wochen und ≥ 6 Wochen ($p = 0,608$) (Jo et al. 2017). In der Studie von Westerman et al. (2019) wurde jedoch ein signifikanter Zusammenhang gefunden (p -Wert=0.01 – 0,02) und zeigte somit möglicherweise das Auftreten von Schwierigkeiten bei Erhaltung des Gefäß-Nervenbündels bei einem zu langen Zeitintervallintervall. Dieser gefundene Zusammenhang bezog sich auf die Patientengruppen mit 7 – 12 Wochen und 12 Wochen bis 6 Monate zwischen der Diagnose und Therapie (Westerman et al. 2019). Dieses Patientenkollektiv wurde, wie bereits beschrieben, mittels konventioneller offener Prostatektomie behandelt (Westerman et al. 2019). Genau wie beim Blutverlust ist in Bezug auf den Nerverhalt die offen retropubische radikale Prostatektomie der roboterassistierten radikalen Prostatektomie nachteilig, was in einer Meta-Analyse von Pan et al. (2015) beschrieben wurde.

In einer weiteren Publikation wurde genauso wie bei unserem Göttinger Patientenkollektiv kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern des Nerverhalts und dem Zeitintervall gefunden (p -Wert = 0,778) (Engl et al. 2020).

4.3.1.2.4 Subjektiver Schwierigkeitsgrad der Prostatektomie

Ein weiterer untersuchter Parameter ist der empfundene Schwierigkeitsgrad der radikalen Prostatektomie, den die Operateure angegeben haben. Dieser erhöhte Schwierigkeitsgrad trat bei der Göttinger Kohorte bei 172 (35%) von 495 Operationen auf (siehe Abschnitt 3.5.4.3). Vergleichbare Studien führen diesen Parameter nicht in ihren Untersuchungen auf (Engl et al. 2020) (Park et al. 2014).

In unserem Patientenkollektiv wurde nachgewiesen, dass es zu einem vermehrt erhöhten subjektiven Schwierigkeitsgrad bei einem längeren Zeitintervall kam (χ^2 , p -Wert = 0,027). In der Studie von Jo et al. (2017) wurde zwar beschrieben, dass es bei längerem Zeitintervall

nicht zu vermehrten Schwierigkeiten bei der operativen Therapie gekommen war, jedoch wurde diese Aussage nur indirekt anhand anderer Parameter (postoperative Komplikationen) belegt. Die p-Werte lagen dort zwischen 0,235 und 0,629 (Jo et al. 2017). Erwähnenswert ist allerdings die hohe Subjektivität der Angaben zum OP-Schwierigkeitsgrad und das technisch bedingte Fehlen der Verblindung in unserem Kollektiv.

4.3.2 Postoperative Daten

4.3.2.1 Komplikationen

Bei den postoperativen Daten wurden die Komplikationen nach der radikalen Prostatektomie in Bezug zum Zeitintervall gesetzt. Hinsichtlich dieser Komplikationen wurde bereits in diversen Studien gezeigt, dass das Zeitintervall zwischen der Prostatastanzbiopsie und radikalen Prostatektomie keinen Einfluss auf die Komplikationsrate nach der Operation hatte (p-Wert = 0.168 – 0.984) (Kim et al. 2011), (p-Wert = 0,235 – 0,629) (Jo et al. 2017). Diese Ergebnisse passen zu den Ergebnissen unseres Kollektivs. Auch wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich Komplikationsrate und Zeitintervall finden. Nach unserer univariaten Auswertung ergab sich ein p-Wert von 0,8 (χ^2 -Test) bei der Untersuchung des Einflusses des Zeitintervalls auf die allgemeine postoperative Komplikationsrate. Zu einem anderen Ergebnis kam die Studie von Martin et al. von 2009, die eine höhere Komplikationsrate bei Patienten mit einem Zeitintervall von unter sechs Wochen nachwies (p-Wert < 0,05), was die Autoren auf die Folgen (Hämatom, lokaler Infekt) der relativ zeitnahen Biopsie zurückzuführen (Martin et al. 2009). Zu diesem Ergebnis kam auch die Studie von Westerman et al. (2019), die auch eine höhere Komplikationsrate bei Patienten gefunden haben, welche innerhalb von sechs Wochen prostatektomiert wurden (p-Wert = 0,01) (Westerman et al. 2019). An dieser Stelle muss man jedoch erwähnen, dass die radikale Prostatektomie bei Westerman et al. offen retropubisch durchgeführt wurde (Westerman et al. 2019), was mit einer generell höheren Komplikationsrate verbunden ist (EAU 2020).

Das Fehlen eines Zusammenhangs in unseren Ergebnissen wird zuletzt auch von der Meta-Analyse von Li et al. (2020) gestützt, die zu einem ähnlichen Ergebnis kam (p-Werte = 0,486-0,712) (Li et al. 2020).

Neben der allgemeinen Komplikationsrate wurde bei dem Göttinger Patientenkollektiv auf weitere definierte Komplikationen, die im Rahmen von radikalen Prostatektomien auftreten können, eingegangen. Neben den postoperativen Infekten wurden die Patienten auch

hinsichtlich des Auftretens von Anastomoseninsuffizienzen und Lymphozelen untersucht, um deren mögliche Abhängigkeit im Bezug zum Zeitintervall zu beleuchten.

Bei den postoperativen Infekten konnten wir zeigen, dass lediglich 19 von 500 Patienten (4%) unserer Kohorte an dieser Komplikation litten (siehe Abschnitt 3.5.6.1.3). Hier gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen postoperativen Infekten und dem Zeitintervall (χ^2 , p-Wert = 0,782). Diese Ergebnisse passen in das Bild, welches die aktuelle Literatur hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen Zeitintervall und Komplikationsrate beschreibt. Auch hier konnten in diversen Studien keine Beziehungen zwischen diesen Parametern gezeigt werden (p-Wert < 0,05) (SH Lee et al. 2011), (p-Wert zwischen 0,168 und 0,984) (Kim et al. 2011). Einzig Martin et al. (2009) beschrieben eine höhere Rate an Komplikationen, jedoch insbesondere in den Patientengruppen, die innerhalb von 6 Wochen nach der Prostatastanzbiopsie operiert wurden (p-Wert < 0,05) (Martin et al. 2009); dies wurde auf die vielleicht noch bestehende Entzündung nach der Prostatastanzbiopsie zurückgeführt (Martin et al. 2009).

Unsere Ergebnisse werden von der aktuellen Meta-Analyse von Li et al. geteilt (p-Werte zwischen 0,486 und 0,712) (Li et al. 2020).

Bei der Anastomoseninsuffizienz sind wir wie bei den zuvor genannten Komplikationen zu dem Ergebnis gekommen, dass es an dieser Stelle auch keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Zeitintervall gibt (siehe Abschnitt 3.5.6.1.1). An dieser Stelle kommt es eher auf die Art und Weise der radikalen Prostatektomie an, da generell die minimal invasive (inklusive roboterassistierten) Prostatektomie gegenüber den offen retropubischen einen Vorteil aufweist (Ramsay et al. 2012). Zusätzlich muss erwähnt werden, dass diese Form der Komplikation in den Studien, mit denen wir diese Arbeit in Bezug setzten, nicht berücksichtigt wurde (Li et al. 2020; Park et al. 2014).

Zuletzt haben wir bei unseren Patienten die Rate an postoperativen Lymphozelen dokumentiert und ausgewertet. An dieser Stelle muss man erwähnen, dass wir zwischen symptomatischer und nicht-symptomatischer Lymphozelenbildung nicht unterschieden haben. Insgesamt traten bei 72 von 528 Patienten (14%) Lymphozelen postoperativ auf. Wie bei den zuvor beschriebenen Komplikationen konnte ein Zusammenhang mit dem Zeitintervall nicht erwiesen werden (χ^2 , p-Wert = 0,075) (siehe Abschnitt 3.5.6.1.2). In der Literatur wird eher das Ausmaß der vorgenommen Lymphadenektomie für die

Auftretenswahrscheinlichkeit von Lymphozelen verantwortlich gemacht (Briganti et al. 2006) und nicht das Zeitintervall zwischen histologischer Sicherung und operativer Therapie.

4.4 Onkologische Daten im Vergleich zur Literatur

Im Folgenden werden die onkologischen Ergebnisse unserer Studie zusammengefasst und diskutiert. Bei diesen konnten wir die interessantesten Ergebnisse bezüglich der Zusammenhänge zwischen dem Zeitintervall und den untersuchten Parametern finden.

4.4.1 pT-Stadium

Zunächst wurde die lokale Ausbreitung des Tumors (pT-Stadium) in unserer Göttinger Kohorte analysiert. Hier wurde deutlich, dass das pT2c Stadium in unserer Patientenpopulation am häufigsten vertreten war (siehe Abschnitt 3.3.6). Auch bei mehreren vergleichbaren Studien wurde dieses Stadium bei der Großzahl der Patienten ermittelt (68 – 73%) (Park et al. 2014), (67%) (Engl et al. 2020). Auch in der allgemeinen Literatur wird beschrieben, dass das pT2c Stadium am häufigsten beim Prostatakarzinom anzutreffen ist (Eichelberger und Cheng 2004; MH Lee et al. 2020), und belegt, dass die meisten Karzinome noch lokal begrenzt behandelt werden können, auch wenn ein beidseitiger Befall schon vorhanden ist.

Des Weiteren wurde der Bezug des pT-Stadiums zum Zeitintervall beleuchtet. Mit einem ermittelten p-Wert (χ^2) von 0,073 war bei unseren Patienten kein signifikanter Zusammenhang nachzuweisen. Zu diesem Ergebnis kam auch die aktuelle Studie von Engl et al. (2020), die ebenfalls keine Abhängigkeit zwischen dem Zeitintervall und dem pT-Stadium nachweisen konnten (p-Wert = 0,996) (Engl et al. 2020).

Zu einem anderen Ergebnis kamen Park et al. – nämlich einem signifikanten Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall und dem pT-Stadium (p-Wert = 0,003) (Park et al. 2014). Diese verschiedenen Ergebnisse könnten allerdings das Resultat einer vorherigen Selektion der Patienten sein. In dem Ergebnisteil wurde bereits gezeigt, dass Patienten mit einer schlechteren D’Amico-Risikogruppe wie auch einem schlechteren präoperativen *Gleason Score* früher operiert wurden (siehe Abschnitt 3.5.3.4 und 3.5.3.3).

Auch in der Studie von Engl et al. (2020) wurden Patienten mit einem höheren Risiko nach D’Amico früher operiert (Engl et al. 2020). Dieses „Vorziehen“ der Patienten insbesondere mit einem schlechten *Gleason Score* und einer Hochrisiko-D’Amico-Klassifizierung könnte dazu führen, dass nicht genügend Zeit verstreicht, um einen Unterschied sichtbar zu machen.

Dies ist selbstverständlich schwierig statistisch zu modellieren (z. B. Randomisieren), da es ethisch auch nicht vertretbar wäre, solche Patienten länger warten zu lassen. Dies kann aber durchaus der Grund sein, weswegen in unserer und anderen Studien keine Zusammenhänge zwischen diesen beiden untersuchten Parametern erkennbar waren.

4.4.2 LK-Status

Auch der Zusammenhang von postoperativen befallenen Lymphknoten zum Zeitintervall wurde bei unseren Patienten untersucht. Insgesamt hatten 34 (6%) von Tumor befallene Lymphknoten (siehe Abschnitt 3.3.7).

In der aktuellen Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen Zeitintervall und Lymphknotenbefall ebenfalls bereits untersucht. In diversen Studien konnte keine Abhängigkeit dieser Parameter voneinander gefunden werden (p-Wert = 0,65) (Engl et al. 2020), (p-Wert zwischen 0,533 und 0,814) (Ginsburg et al. 2020). Sie alle zeigten, dass das Risiko des Lymphknotenbefalls nicht mit dem Zeitintervall steigen würde. Allerdings gab es auch Autoren wie Westerman et al. (2019), die hier einen signifikanten Zusammenhang (p-Wert < 0,001) sahen (Westerman et al. 2019).

Jedoch beschrieb die Mehrheit der Literatur keine negative Auswirkung eines verlängerten Zeitintervalls hinsichtlich des LK-Status (p-Wert zwischen 0,515 und 0,775) (Jo et al. 2017) und deckt sich mit unseren Ergebnissen, denn auch wir konnten keine Abhängigkeit von Zeitintervall und Lymphknotenbefall nach statistischer Auswertung nachweisen (χ^2 , p-Wert = 0,129) (siehe Abschnitt 3.5.5.2).

Auch hier kann die Begründung aus Abschnitt 4.4.1 für dieses Ergebnis genutzt werden, da der LK-Status mit der Aggressivität und Histologie des Prostatakarzinoms zusammenhängt. Insbesondere bei *high risk* Prostatakarzinomen spielt z. B. der PSA-Wert eine Rolle bei der möglichen Metastasierung von Lymphknoten (Porcaro et al. 2018).

4.4.3 R-Status

Die komplette Entfernung des Prostatakarzinoms besitzt für die Patienten und den behandelnden Arzt eine hohe Priorität und kann das weitere Therapieregime sowie die Genesung des Patienten stark beeinflussen. In unserem Kollektiv war es bei 97 (18%) nicht möglich, den Tumor komplett während der ersten radikalen Prostatektomie zu entfernen (siehe Abschnitt 3.3.7).

An dieser Stelle muss man erwähnen, dass im Rahmen der Operation in der Universitätsmedizin Göttingen insbesondere bei Versuch eines Nerverhaltes ein intraoperativer Schnellschnitt erfolgt und das Prostatapräparat direkt von einem Pathologen begutachtet wird, sodass bei nicht tumorfreien Schnitträndern eine Nachresektion erfolgen kann. Dieser Vorgang namens „NeuroSAFE“ (*neurovascular structure-adjacent frozen section examination*) zeigte bereits in Untersuchungen die Verminderung von positiven Schnitträndern (R1-Status) nach Abschluss der radikalen Prostatektomie (Beyer et al. 2014).

Wenn man die Literatur hinsichtlich eines Zusammenhanges von Resektionsstatus und Zeitintervall betrachtet, zeigt sich, dass es keine Abhängigkeit gibt.

Neben den Ergebnissen von Park et al. (2014) (p -Wert = 0,703) oder Engl et al. (2020) (p -Wert = 0,242) wurde auch in der Studie von Westerman et al. (2019) mit 7350 Patienten keine Beziehung dieser beiden Parameter gezeigt (p -Wert zwischen 0,09 und 0,8) (Li et al. 2020; Westerman et al. 2019). Auch das Verfahren der Operation scheint keinen Einfluss auf den R-Status zu haben, da es in der Studie von Park et al. (2014) weder bei der minimal invasiven noch bei der offen retropubischen radikalen Prostatektomie zu einem signifikanten Zusammenhang zwischen positivem R-Status und Zeitintervall kam (p -Werte zwischen 0,349 und 0,703) (Park et al. 2014).

Nach unserer statistischen Untersuchung kamen wir zu ähnlichen Ergebnissen (siehe 3.5.5.4). Mit einem p -Wert von 0,323 konnten wir zeigen, dass auch bei unserem Kollektiv kein Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall und dem Resektionsstatus bestand.

Diese Ergebnisse werden durch eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2020 von der Arbeitsgruppe um Celik et al. (2020) gestützt. Celik et al. (2020) untersuchten in ihrer Arbeit prädiktive Faktoren für positive Schnittränder beim Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie. Bei 2643 Patienten, welche von Celik et al. (2020) untersucht wurden, zeigten sich Zusammenhänge zwischen dem BMI, dem PSA-Wert, dem *Gleason Score* und insbesondere der perineuralen Invasion und dem operativen Nerverhalt (Celik et al. 2020). Diese Faktoren scheinen maßgeblichen Einfluss auf den R-Status zu nehmen (p -Werte von unter 0,001 bis 0,004 (Celik et al. 2020)), während das Zeitintervall zwischen histologischer Sicherung und radikaler Prostatektomie wohl eher zu vernachlässigen ist.

4.4.4 *Upgrading*

Abschließend wird das *Upgrading* des Tumors nach der radikalen Prostatektomie besprochen. Insgesamt kam es bei 176 von 528 Patienten in unserer Studie zu einem postoperativen

Upgrading (siehe Abschnitt 3.3.9), welches 33,3% unseres Kollektivs entsprach. Nun wurde es interessant zu erfahren, ob es einen Zusammenhang dieser Patienten mit einem *Upgrading* zu deren Zeitintervall gab. Aufgrund dessen haben wir wie zuvor die Patienten mit einem *Upgrading* in Abhängigkeit zum Zeitintervall genauer betrachtet und festgestellt, dass wir nach der univariaten statistischen Analyse eine Abhängigkeit zwischen den beiden Parametern zeigen konnten. Mit einem p-Wert von 0,022 (χ^2) war unser Ergebnis eindeutig signifikant.

Dieses Ergebnis erbrachte auch die Studie von Westerman et al. (2019), welche einen signifikanten Zusammenhang (p-Wert < 0.05) zwischen dem Zeitintervall und einem möglichen *Upgrading* zeigte (Westerman et al. 2019). Zu einem gegenteiligen Ergebnis kam die Arbeitsgruppe von Ginsburg et al. (2020), welche wiederum keine Korrelation zwischen Zeitintervall und *Upgrading* nachweisen konnte (p-Wert zwischen 0,228 und 0,922) (Ginsburg et al. 2020).

Nachfolgend haben wir die Patienten der Göttinger Kohorte nach D'Amico und CAPRA verschiedenen Risikogruppen zugeordnet, um unsere Ergebnisse noch genauer analysieren zu können. Die Patienten, die in den jeweiligen Risikogruppen (*low risk* vs. *intermediate risk* vs. *high risk*) ein *Upgrading* erhalten haben, wurden in ihrer Gruppe auf einen Zusammenhang von Zeitintervall und *Upgrading* untersucht. Hier kamen wir zu dem interessanten Ergebnis, dass nur bei den *intermediate risk* Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall und dem *Upgrading* nachzuweisen war. Wir konnten einen p-Wert von 0,002 (χ^2) ermitteln, während in den *low risk* (p-Wert = 0,758) und *high risk* (p-Wert = 0,635) Risikogruppen keine signifikante Abhängigkeit zu ermitteln war. Dies bezog sich sowohl auf die Klassifizierung nach D'Amico (*low risk*: p-Wert = 0,758; *intermediate risk*: p-Wert = 0,002; *high risk*: p-Wert = 0,635) als auch nach CAPRA (*low risk*: p-Wert = 0,527; *intermediate risk*: p-Wert = 0,036; *high risk*: p-Wert = 0,74).

Zu diesem Ergebnis kam auch die Studie von Westerman et al. (2019), denn auch hier wurde bei der *intermediate risk* Gruppe ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall und dem postoperativen *Upgrading* aufgezeigt (p-Wert = 0,03) (Westerman et al. 2019).

Bei Engl et al. (2020) konnte wiederum in einer kleineren Studienpopulation (N = 437) mit einem p-Wert von 0,06 kein signifikanter Zusammenhang erwiesen werden. Nun stellt sich die Frage, weshalb die *low risk* bzw. *high risk* Risikogruppen keine Signifikanz beim Unterschied zwischen dem *Upgrading* und dem Zeitintervall zeigten. Dieses könnte zum einen daran liegen, dass *high risk* Patienten früher operiert werden und nicht genügend Zeit zwischen der histologischen Sicherung und der radikalen Prostatektomie liegt (Westerman

et al. 2019), was wir auch bei unserem Göttinger Kollektiv nachweisen konnten (siehe Abschnitt 6.3). Dies konnte auch durch den Vergleich der Risikogruppen (D'Amico) untereinander bezüglich dem Zeitintervall zwischen Diagnose und definitiver Therapie im Ergebnisteil 3.5.3.4 bewiesen werden. Dort wurde statistisch bestätigt, dass *high risk* Patienten im Vergleich zur *low risk* Kohorte früher operiert wurden (p-Wert = 0,042).

Dieser Trend zum „Vorziehen“ der *high risk* Patienten zeigt sich bei Verwendung der D'Amico-Definition der Risikogruppen (siehe Abschnitt 3.5.3.4) und der CAPRA-Definition (siehe Abschnitt 3.5.3.5), war aber statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,295). Dies erklären wir uns mit der intuitiven und allgemein anerkannten D'Amico-Klassifikation, die leichter als Selektion in den Händen der behandelnden Urologen verwendbar ist, im Gegensatz zu der CAPRA-Klassifikation (siehe Tabelle 5), die zusätzliche Informationen benötigt (siehe 1.5).

An dieser Stelle muss man jedoch auf eine Studie aus dem Jahre 2020 hingewiesen werden, die sich mit der Fragestellung des Einflusses des Zeitintervalls zwischen Biopsie und radikaler Prostatektomie bei *high risk* Karzinomen befasste. In dieser großen Studie mit über 32 000 Patienten (Xia et al. 2020) konnte kein schlechteres *Outcome* von *high risk* Patienten, die bis über sechs Monate auf die Operation warteten, nachgewiesen werden (Xia et al. 2020), was unsere Ergebnisse in der *high risk* Gruppe unterstützt.

In der *low risk* Kohorte war es ähnlich, da viele Patienten nicht lang genug bis zur Operation warteten (siehe Abschnitt 3.5.3.4 und 6.3) bzw. zuvor mit einer *Active-surveillance*-Therapie begonnen hatten. Diese Therapieform kann den Patienten (insbesondere den jüngeren) ein falsches Gefühl der Sicherheit suggerieren, da es bei ihnen vorkommt, dass man den optimalen Zeitpunkt der Operation verpasst und sich somit das Therapieergebnis gegebenenfalls verschlechtert (Godtman et al. 2016).

Ein besonderes Problem aller Studien, die sich mit der Untersuchung des Einflusses des Zeitintervalls auf die Therapie beschäftigen und das *Upgrading* als ein *Outcome*-Parameter untersuchen, ist, dass es auch ohne besonderes Zeitintervall in vielen Fällen zu einem *Upgrading* des Tumors nach Stanzbiopsie im Vergleich zum Prostatektomiepräparat kommt (Shaw et al. 2014).

Bei der *low risk* Kohorte kam es im Vergleich zu den anderen Risikogruppen (D'Amico) zu den prozentual häufigsten *Upgradings* postoperativ (*low risk* Gruppe = 51%; *intermediate risk* Gruppe = 30%; *high risk* Gruppe = 35%) (siehe Abschnitt 3.5.5.5). Bestätigt wurde dieser Trend durch den Vergleich innerhalb der Risikogruppen nach CAPRA (*low risk* Gruppe =

48%; *intermediate risk* Gruppe = 26%; *high risk* = Gruppe 34%) (siehe Abschnitt 6.5). Verschiedene Untersuchungen bestätigen diese Beobachtung aus unserer Studie, da es auch in deren Patientenkohorten vor allem bei *low risk* Patienten zu einem vermehrten postoperativen *Upgrading* kam (Dinh et al. 2015; Hong et al. 2009). In der großen *low risk* Studienpopulation (N = 10273) von Dinh et al. (2015) kam es in 44% zu einem *Upgrading* nach der radikalen Prostatektomie, was unseren zuvor genannten prozentualen Werten nahekommt. Die Autoren machten für dieses *Upgrading* in der *low risk* Gruppe verschiedene Faktoren verantwortlich wie den PSA-Wert oder die Anzahl an positiven Stanzzyllindern der Prostatastanzbiopsie (Dinh et al. 2015). Wie bereits zuvor erklärt konnte in unserer Patientenpopulation kein Zusammenhang innerhalb der *low risk* Kohorte des *Upgradings* und dem Zeitintervall nachgewiesen werden mit der Begründung, dass der Zeitpunkt, nach dem das *Upgrading* für die *low risk* Gruppe signifikant werden könnte, außerhalb unseres untersuchten Zeitraumes liegt (Weiner et al. 2015), was unsere Ergebnisse in der *low risk* Kohorte stützt und belegt, dass der kritische Zeitpunkt für eine statistische Signifikanz gegebenenfalls jenseits von zwölf Monaten zu finden ist (Weiner et al. 2015).

Das *Upgrading* wird aber auch signifikant durch die Art der Prostatastanzbiopsie (Demirtas et al. 2019) beeinflusst. In der Regel kann man davon ausgehen, dass eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie weniger *Upgrading* zum endgültigen Präparat bedingt (Demirtas et al. 2019; Ruhrup et al. 2019).

Um den Störfaktor der unterschiedlichen Biopsiemethode des Göttinger Kollektivs zu eliminieren, wurden die Patienten, welche eine MRT-Fusionsbiopsie erhielten, in einer gesonderten Berechnung nicht mit eingeschlossen. Auch hier kamen wir zu dem Ergebnis, dass es in der *intermediate risk* Gruppe den zuvor bereits genannten Zusammenhang zwischen den Parametern gab (siehe Abschnitt 3.5.5.5.2).

Trotzdem zeigte sich in unseren unterschiedlichen Kohorten ein höheres *Upgrading* als in der Studie von Dinh et al. (2015) trotz eines 29% Anteils an den potenziell genaueren (Drost et al. 2019; Radtke et al. 2015) MRT-TRUS Fusionsbiopsien in unserem Kollektiv (siehe Abschnitt 3.2.5). Dies stützt weiterhin die Hypothese, dass hier doch das Zeitintervall vermehrt zum *Upgrading* führt – unabhängig der Risikogruppe.

Zudem setzten einige Studien die Zeitintervalle für ein potenzielles *Upgrading* unserer Meinung nach zu lang an. Sie definierten die Zeitintervallgruppen in drei Monatsschritten, was möglicherweise keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Zeitintervall und *Upgrading* erbrachte (Engl et al. 2020; Ginsburg et al. 2020). Unsere Kohorte und die von Westerman et al. (2019) gleichen sich hinsichtlich der definierten Zeitintervalle, sodass es zu

ähnlichen Aussagen bezüglich der Abhängigkeit der Parameter, insbesondere bei der *intermediate risk* Gruppe, kam (Westerman et al. 2019).

Nach diesen Ergebnissen zu urteilen, sollte man auch bei *intermediate risk* Patienten auf eine zeitnahe radikale Prostatektomie (wie bereits bei den *high risk* Patienten gezeigt), am besten innerhalb der ersten sechs Wochen nach der histologischen Sicherung, achten, um das Risiko eines späteren Upgradings zu mindern. Durch dieses postoperative Upgrading erhöht sich nämlich die Wahrscheinlichkeit des Tumorprogresses, welcher sich durch eine höhere Rate an biochemischen Rezidiven des Prostatakarzinoms äußern kann (Bakavicius et al. 2020). Bei diesen Patienten mit einem biochemischen Rezidiv lässt sich schließlich zudem eine höhere Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv beobachten (Freedland et al. 2005).

4.5 Interpretation der Ergebnisse der multivariaten Analyse

Die in der multivariaten Analyse erbrachten Ergebnisse deckten sich mit den Ergebnissen der zuvor durchgeführten univariaten Untersuchung. Es konnte die Annahme bestätigt werden, dass es bei einem Zeitintervall von über 45 Tagen (p -Wert = 0,004) zu einem erhöhten Risiko eines postoperativen *Upgradings* kommen kann. Zudem wurde gezeigt, dass auch ein steigendes Patientenalter (p -Wert = 0,02) und ein steigender präoperativer PSA-Wert (p -Wert = 0,007) einen signifikanten Einfluss auf ein etwaiges *Upgrading* haben könnten. Diese Aussagen wurden von den Untersuchungen von Dinh et al. bezüglich des PSA-Wertes (p -Wert < 0,001) und von Herlemann et al. (2017) hinsichtlich eines steigenden Patientenalters, insbesondere bei Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren (p -Wert < 0,001) (Herlemann et al. 2017), bestätigt.

Zudem ergab die multivariate Analyse des Göttinger Kollektivs einen Zusammenhang zwischen der *low risk* Risikogruppe und einem *Upgrading* (p -Wert < 0,001), was bereits im vorherigen Kapitel (siehe 4.4.4) diskutiert wurde. Die Interpretation der *Outcomes* in der *intermediate* und *high risk* Gruppe (D'Amico) zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Einflusses des Zeitintervalls in beiden Gruppen. Wenn man allerdings berücksichtigt, dass die *high risk* Gruppe eindeutig vorgezogen wird und dass diese bezogen auf die *intermediate risk* Gruppe eine OR von 0,59 (IQR 0,27 – 1,21) aufweist, ist davon auszugehen, dass es in der *intermediate risk* Gruppe, wenn auch hier nicht signifikant höher, durch ein verlängertes Zeitintervall häufiger zu einem *Upgrading* kommt.

4.6 Limitationen der Arbeit

Bei dem Studiendesign handelte es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Untersuchung des Göttinger Patientenkollektiv mit konsekutiver Erfassung der Patienten. Diese retrospektive Analyse ist einer prospektiven unterlegen, jedoch wäre es ethisch schwierig zu vertreten, bei einer Fragestellung des Einflusses der Zeit bei histologisch nachgewiesenen Prostatakarzinomen ein prospektives Studiendesign zu verfolgen.

Des Weiteren kam es bei unserer Patientenkohorte womöglich zu einem Bias durch Selektion der Patienten, da *high risk* Patienten früher operiert wurden als *low* und *intermediate risk* Patienten.

Zudem lagen uns keine patientenspezifischen Angaben vor, die gegebenenfalls für ein längeres Zeitintervall zwischen histologischer Sicherung und Prostatektomie verantwortlich gemacht werden könnten.

Ein weiterer Aspekt ist das durchaus inhomogen vorliegende *Upgrading* der Tumore nach Biopsie, für das es statistisch im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchung kein Modell für die Kompensation gibt.

Ein *Matching* der Patienten hinsichtlich Zeitintervall, Tumorformel oder Risikogruppe war auch im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht praktikabel. Dies könnte im Falle einer größeren Fallzahl eine bessere Einschätzung der jeweiligen Einflüsse ermöglichen.

Weiterhin bleibt die wichtige Frage nach der Korrelation des *Upgradings* mit längerem Zeitintervall und den Einfluss auf das Auftreten eines biochemischen Rezidivs weiteren Untersuchungen vorbehalten, da in dieser Arbeit keine Langzeitdaten jenseits der perioperativen Verläufe der Patienten vorlagen.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist aktuell die am häufigsten gestellte Krebsdiagnose bei Männern in Deutschland und rangiert bei den letal verlaufenden Erkrankungen auf einem der vorderen Plätze. Insbesondere in Pandemie-Zeiten bedarf der Einfluss des Zeitintervalls zwischen der histologischen Sicherung und der definitiven Therapie auf onkologische und klinische Parameter besonderer Aufmerksamkeit, da begrenzte Kapazität nicht nur elektive, sondern auch onkologische Eingriffe verzögern können. Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss des Zeitintervalls zwischen Diagnose und der radikalen Prostatektomie auf das *Outcome* der Patienten mit Prostatakarzinom zu analysieren.

Untersucht wurde eine Studienpopulation von 528 Männern, bei denen zwischen den Jahren 2016 bis Ende 2019 ein Prostatakarzinom histologisch diagnostiziert und mittels einer radikalen DaVinci-roboterassistierten laparoskopischen Prostatektomie in der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurde. Der Einfluss des Zeitintervalls zwischen der Prostatastanzbiopsie und radikalen Prostatektomie auf klinische und onkologische Parameter wurde statistisch univariat sowie multivariat analysiert.

Die Patienten der Göttinger Kohorte wurden im Median nach 70 Tagen nach Diagnose (IQR 51 – 97 Tage) operiert. Um eine genauere Analyse zum Einfluss des Zeitintervalls durchzuführen, wurden 3 Zeitintervalle definiert (< 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) mit respektive jeweils 98 (19,6%), 252 (50,4%) und 150 Patienten (30%). Bei der statistischen Untersuchung des Einflusses des Zeitintervalls auf relevante Parameter (klinisch und onkologisch) des Prostatakarzinoms wurde gezeigt, dass es insbesondere einen signifikanten Zusammenhang innerhalb der *intermediate risk* Patientengruppe (D'Amico und CAPRA) zwischen dem Zeitintervall und einem postoperativen *Upgrading* gab (p-Wert = 0,002 [D'Amico]; p-Wert = 0,036 [CAPRA]) gab. Zudem kam es zu einem signifikant erhöhten subjektiv empfundenen Schwierigkeitsgrad der Operation für die Operateure nach einem längerem Zeitintervall (p-Wert = 0,027). Des Weiteren konnte statistisch bewiesen werden, dass *high risk* Patienten gegenüber den anderen Risikogruppen (insbesondere der *low risk* Kohorte) frühzeitig operiert wurden (Selektionsbias) und somit ein signifikant kürzeres Zeitintervall zwischen Biopsie und Therapie hatten (p-Wert = 0,042). Auch für die *low risk* Kohorte konnte ein Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall und einem potenziellen *Upgrading* in der multivariaten Analyse erbracht werden. Jedoch lag der kritische Zeitpunkt für ein *Upgrading* für diese Gruppe außerhalb unseres betrachteten Zeitraums.

Die vorliegende Arbeit konnte erfolgreich zeigen, dass ein längeres Zeitintervall einen statistisch signifikanten Einfluss insbesondere beim postoperativen *Upgrading* hat. So sollten nicht nur Patienten mit einem *high risk* Tumor (nach D'Amico- und CAPRA-Klassifikation) innerhalb von sechs Wochen operiert werden, sondern auch die *intermediate risk* Patienten, da es ab einem Zeitintervall > 45 Tagen zu einem statistisch signifikanten häufigeren *Upgrading* nach der Prostatektomie kommt und somit ein schlechteres *Outcome* der Therapie für diese Patienten bedeutet und sich das Risiko auf ein biochemisches Rezidiv wie auch die Mortalität für den Patienten erhöht. Diese Ergebnisse haben deshalb eine bedeutende klinische Relevanz sowohl für die Patienten als auch für die behandelnden Ärzte, insbesondere in Bezug auf Beratung der Patienten und der Eingriffe in Zeiten reduzierter Kapazität bzw. Ressourcen.

6 Anhang

6.1 Demographische Tabelle

Tabelle 1A. Demographische Tabelle

Die nachfolgende Tabelle zeigt die demographischen Daten des Patientenkollektives.

Gruppen	0-45D					46-90D					>90D					Gesamt					Sign.																				
Alter(Jahre)	65,6					7,5					65,8					7,1					67,5					6,1					66,4					6,9					p > 0.05
	47,5	59,3	66,2	71,4	77,8	44,0	60,5	66,2	71,3	80,3	51,0	63,9	68,5	71,6	80,9	44,0	61,6	67,1	71,4	80,9																					
Drüsengröße(ml)	47,3					23,1					43,2					20,4					48,3					24,4					45,3					22,4					p > 0.05
	12,0	30,0	40,0	52,0	132,0	12,0	30,0	40,0	51,0	170,0	10,0	31,0	40,0	59,8	150,0	5,0	30,0	40,0	52,3	170,0																					
PSA(vor Biopsie)	11,6					13,5					12,5					16,6					16,2					47,3					13,7					30,6					p > 0.05
	1,9	6,0	8,0	11,0	110,0	0,8	5,5	7,7	12,3	182,0	1,7	6,1	8,3	12,6	546,0	0,8	5,9	8,1	12,3	546,0																					
PSA(präop)	12,5					11,7					11,9					14,3					10,2					11,0					11,6					12,8					p > 0.05
	1,4	5,9	8,8	13,7	79,9	0,1	5,8	8,2	12,1	153,9	0,1	5,9	8,5	12,2	37,5	0,0	5,9	8,5	12,4	153,9																					
OP-Dauer(min)	215,6					52,2					204,7					52,2					209,5					47,5					208,4					50,8					p > 0.05
	124,0	176,3	213,0	255,3	398,0	100,0	167,0	204,0	12,1	397,0	102,0	177,0	207,5	240,8	344,0	100,0	171,8	208,0	243,0	398,0																					
Blutverlust(ml)	242,1					130,7					247,1					176,4					286,1					246,7					258,3					187,3					p > 0.05
	100,0	150,0	200,0	250,0	800,0	30,0	100,0	200,0	250,0	1100,0	20,0	62,5	200,0	300,0	2300,0	20,0	150,0	200,0	300,0	2300,0																					
Liegedauer(Tage)	9,5					4,2					9,1					2,6					9,6					4,4					9,4					3,6					p > 0.05
	6,0	8,0	9,0	9,0	43,0	6,0	8,0	9,0	9,0	29,0	3,0	8,0	9,0	9,0	39,0	3,0	8,0	9,0	9,0	43,0																					

Legende zur demographischen Tabelle:

Gruppen	MW			STD			MW			STD			MW			STD			p-Wert
	Min	1.IQR	Median	3.IQR	Max	Min	1.IQR	Median	3.IQR	Max	Min	1.IQR	Median	3.IQR	Max	Min	1.IQR	Median	

6.2 Statistische Parameter

Tabelle 2A. Statistische Parameter

Die nachfolgende Tabelle zeigt erhobene Parameter der Patienten, auf welche die Zeitintervalle hinsichtlich einer statistischen Signifikanz getestet wurden.

Gruppen	0-45D				46-90D				>90D				Gesamt				Sign.
	Ja		Nein		Ja		Nein		Ja		Nein		Ja		Nein		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Schwierige OP/Besonderheiten	29	29,6%	69	70,4%	79	31,6%	171	68,4%	64	43,5%	83	56,5%	172	34,7%	323	65,3%	0,027
Nerverhalt	57	58,2%	41	41,8%	129	52,0%	119	48,0%	82	56,6%	63	43,4%	268	54,6%	223	45,4%	0,498
postop. Komplikation	14	14,3%	84	85,7%	42	16,7%	210	83,3%	22	14,7%	128	85,3%	78	15,6%	422	84,4%	0,800
Anastomosensuff.	5	5,1%	93	94,9%	16	6,3%	236	93,7%	14	9,3%	136	90,7%	35	7,0%	465	93,0%	0,375
Lymphozelen	10	10,2%	88	89,8%	43	17,1%	209	82,9%	15	10,0%	135	90,0%	68	13,6%	432	86,4%	0,075
Infekt postop.	3	3,1%	95	96,9%	9	3,6%	243	96,4%	7	4,7%	143	95,3%	19	3,8%	481	96,2%	0,78
Nachresektion	25	26,0%	71	74,0%	57	23,1%	190	76,9%	45	30,2%	104	69,8%	127	25,8%	365	74,2%	0,291
Upgrading	22	22,7%	75	77,3%	96	38,2%	155	61,8%	52	35,4%	95	64,6%	170	34,3%	325	65,7%	0,022

	0		1		0		1		0		1		0		1		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
R-Status	82	84,5%	15	15,5%	200	79,4%	52	20,6%	126	84,6%	23	15,4%	408	81,9%	90	18,1%	0,323
LK(N)	90	91,8%	8	8,2%	232	93,2%	17	6,8%	145	97,3%	4	2,7%	467	94,2%	29	5,8%	0,129

6.3 Zeitintervall in Tagen in Abhängig zur Risikogruppe (D'Amico/CAPRA)

Tabelle 3A. Zeitintervall in Abhängigkeit zur Risikogruppe (D'Amico)

Die Tabelle zeigt das Zeitintervall in Tagen in Abhängigkeit zur Risikogruppe (D'Amico).

Risikogruppe	LOW	INTER	HIGH
Min	21	12	15
1. IQR	56	50	52
MW	109	110	84
Median	75	69	69
STD	118	256	85
3.IQR	110	97	87
Max	804	4200	588

Tabelle 4A. Zeitintervall in Abhängigkeit zur Risikogruppe (CAPRA)

Die Tabelle zeigt das Zeitintervall in Tagen in Abhängigkeit zur Risikogruppe (CAPRA).

Risikogruppe	LOW	INTER	HIGH
Min	12	14	27
1. IQR	52	51	51
MW	113	111	77
Median	70	70	69
STD	163	279	41
3.IQR	102	96	92
Max	1392	4200	271

6.4 D'Amico-/CAPRA-Risikogruppen vs. Biopsieverfahren vs. Zeitintervall

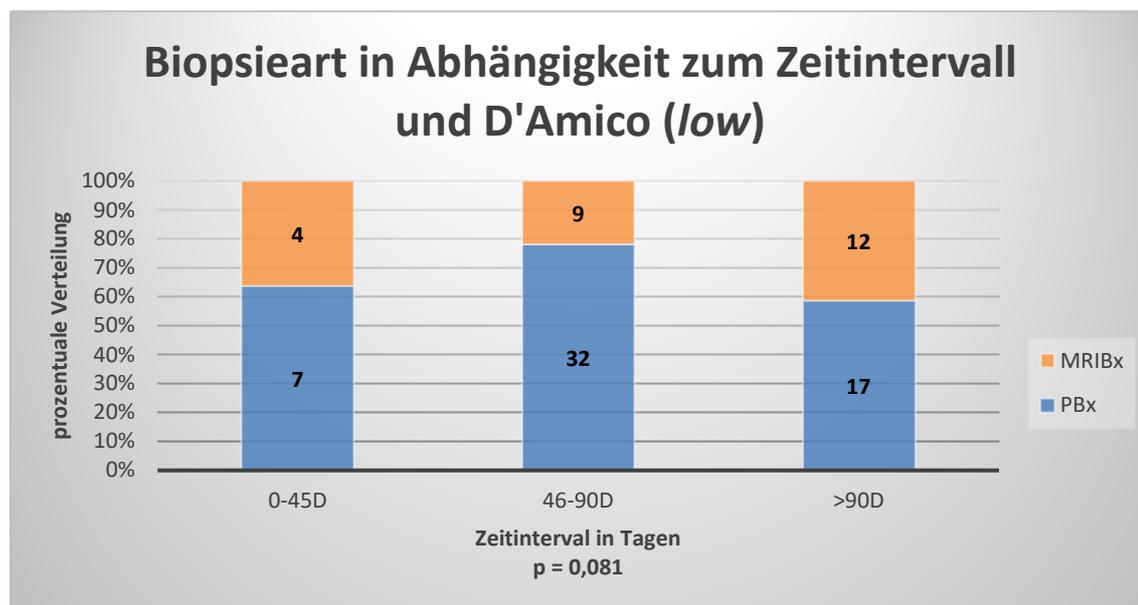


Abbildung 1A: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall und D'Amico (*low*)

Darstellung der Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) und zur Risikogruppe nach D'Amico (*low risk*). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

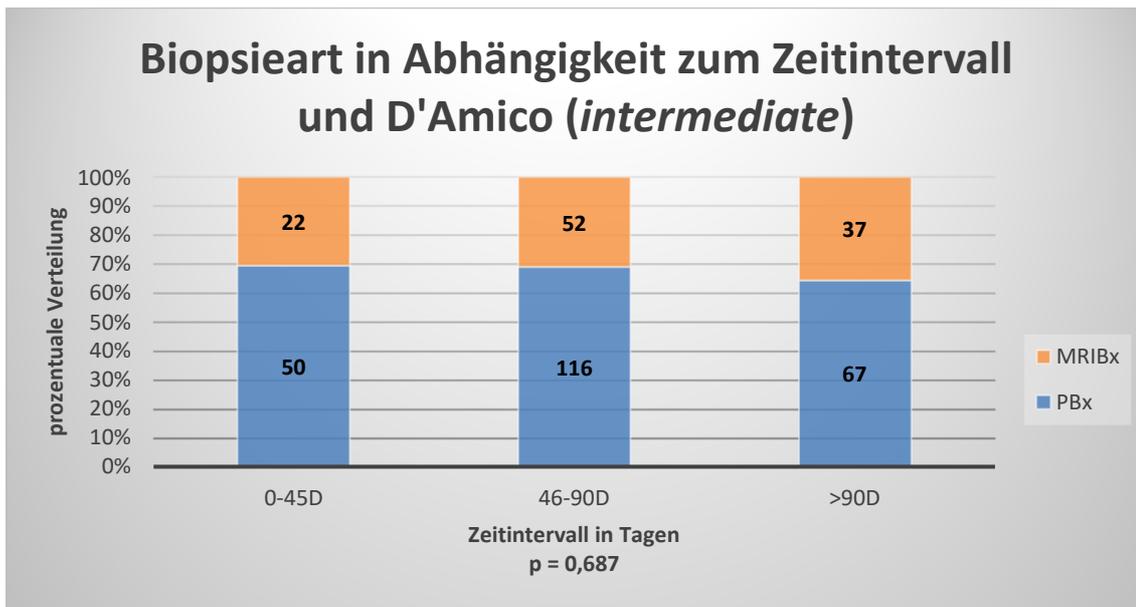


Abbildung 2A: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall und D'Amico (*intermediate*)

Darstellung der Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) und zur Risikogruppe nach D'Amico (*intermediate risk*). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

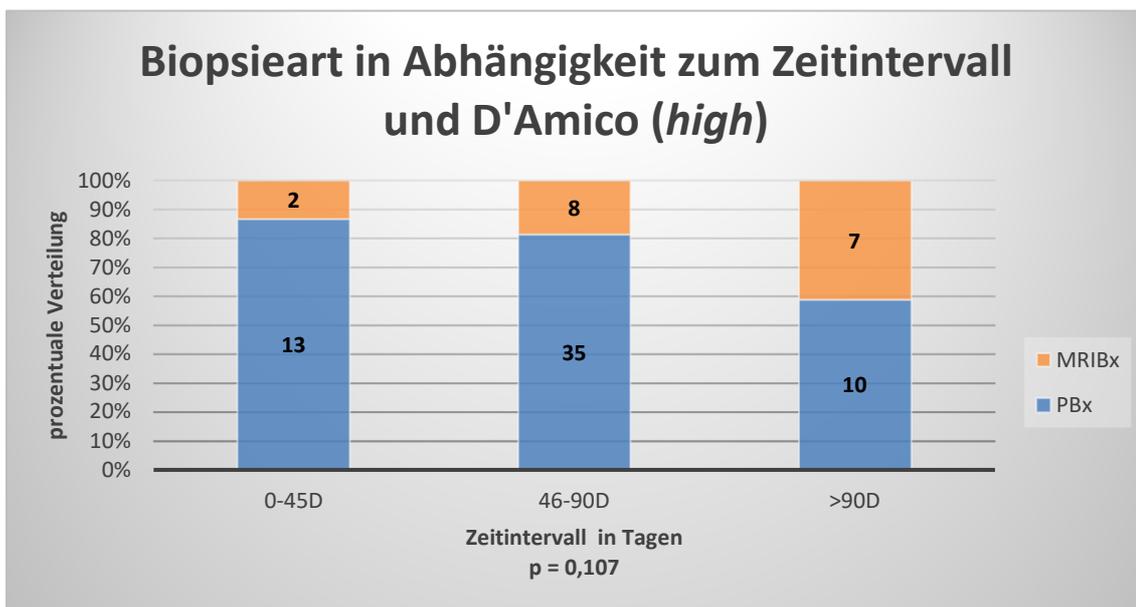


Abbildung 3A: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall und D'Amico (*high*)

Darstellung der Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) und zur Risikogruppe nach D'Amico (*high risk*). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

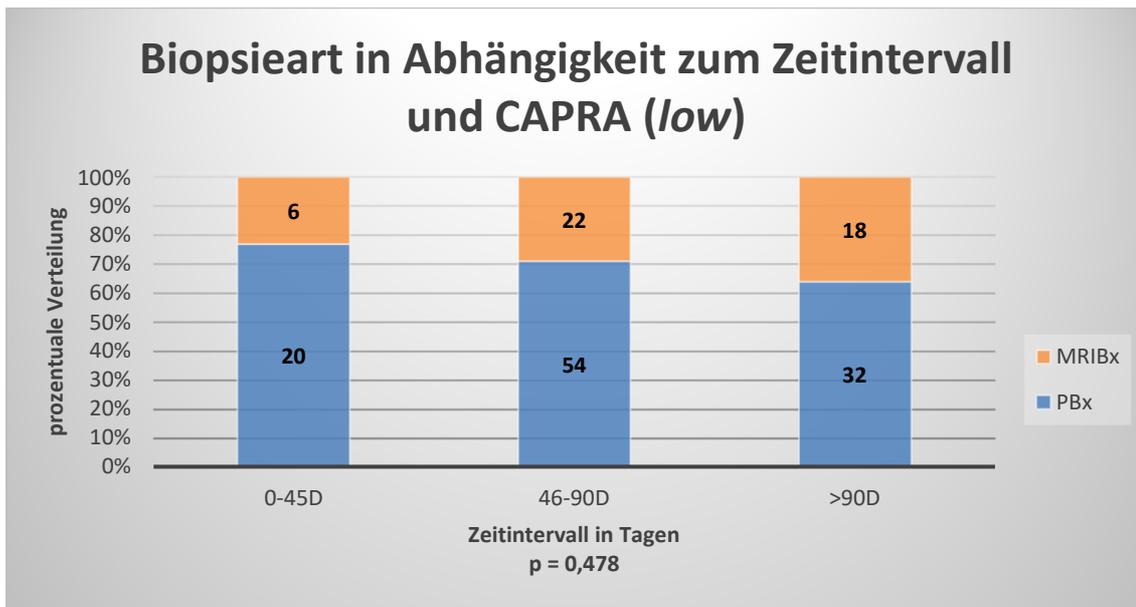


Abbildung 4A: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall und CAPRA (*low*)

Darstellung der Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) und zur Risikogruppe nach CAPRA (*low risk*). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

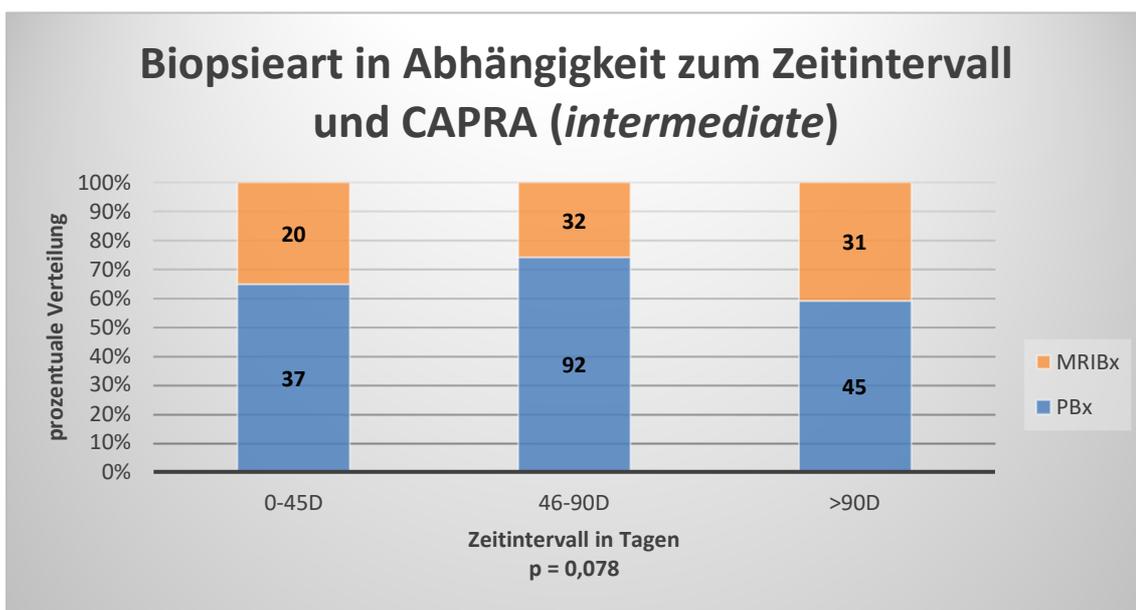


Abbildung 5A: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall und CAPRA (*intermediate*)

Darstellung der Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. >90 Tage) und zur Risikogruppe nach CAPRA (*intermediate risk*). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

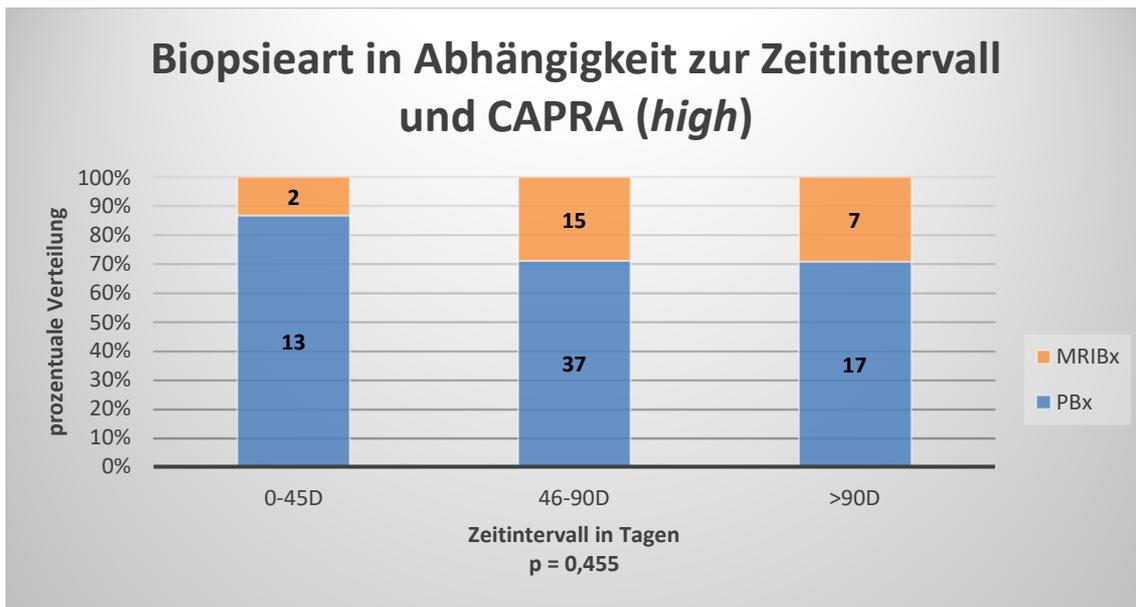


Abbildung 6A: Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall und CAPRA (*high*)

Darstellung der Biopsieart in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0– 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) und zur Risikogruppe nach CAPRA (*high risk*). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

6.5 CAPRA Risikogruppen in Abhängigkeit zum Zeitintervall

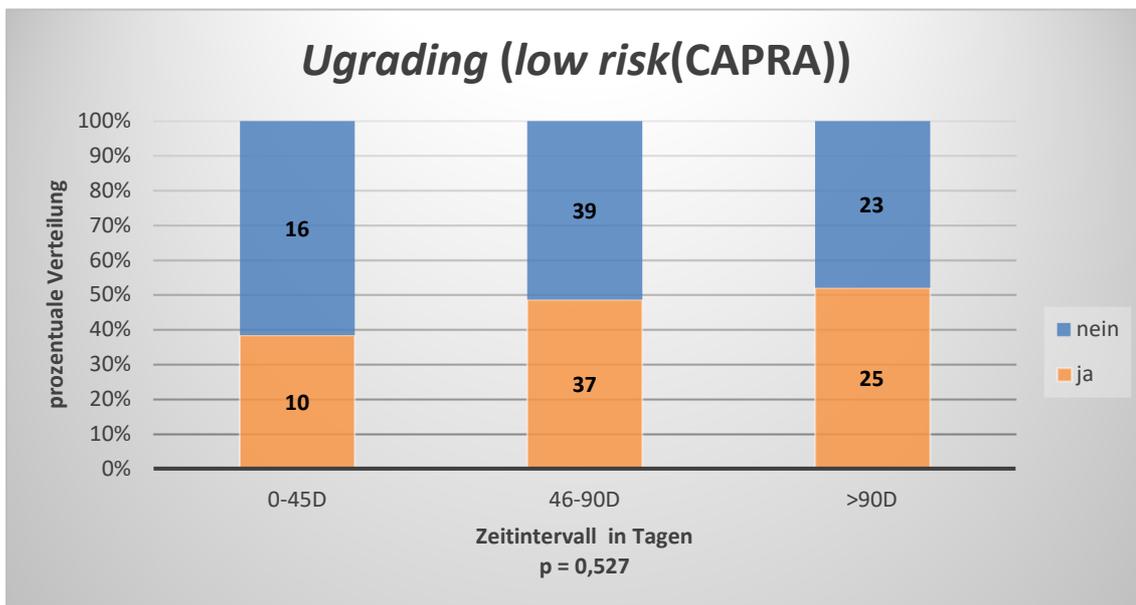


Abbildung 7A: CAPRA Risikogruppen in Abhängigkeit zum Zeitintervall (*Upgrading (low risk (CAPRA))*)

Darstellung des *Upgradings* in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) und zur CAPRA Risikogruppe (*low risk*). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

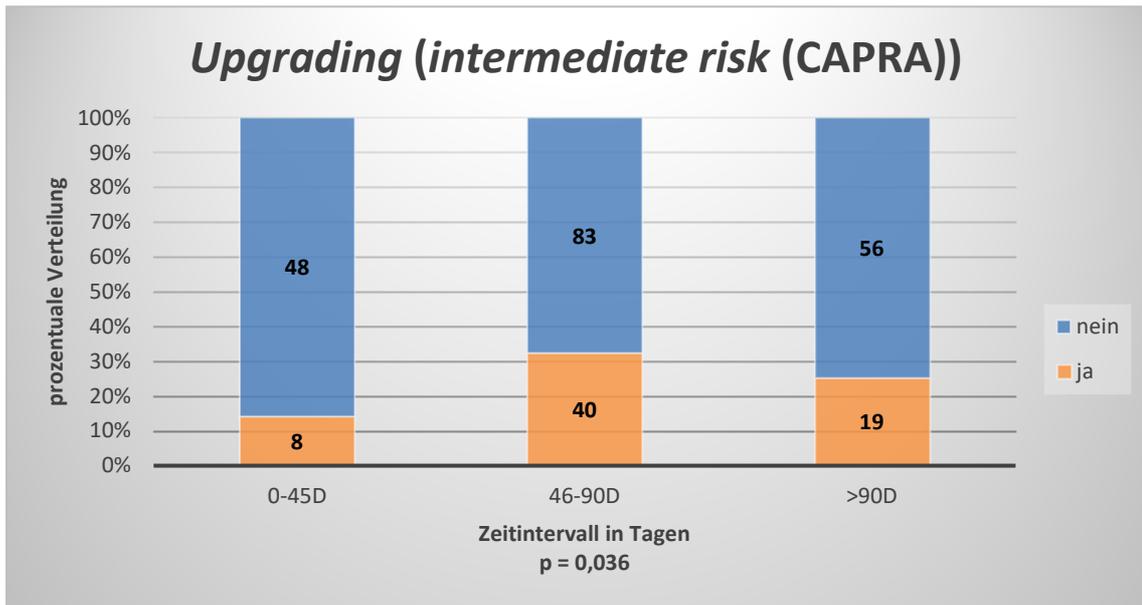


Abbildung 8A: CAPRA Risikogruppen in Abhängigkeit zum Zeitintervall (*Upgrading (intermediate risk (CAPRA))*)

Darstellung des *Upgradings* in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) und zur CAPRA Risikogruppe (*intermediate risk*). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

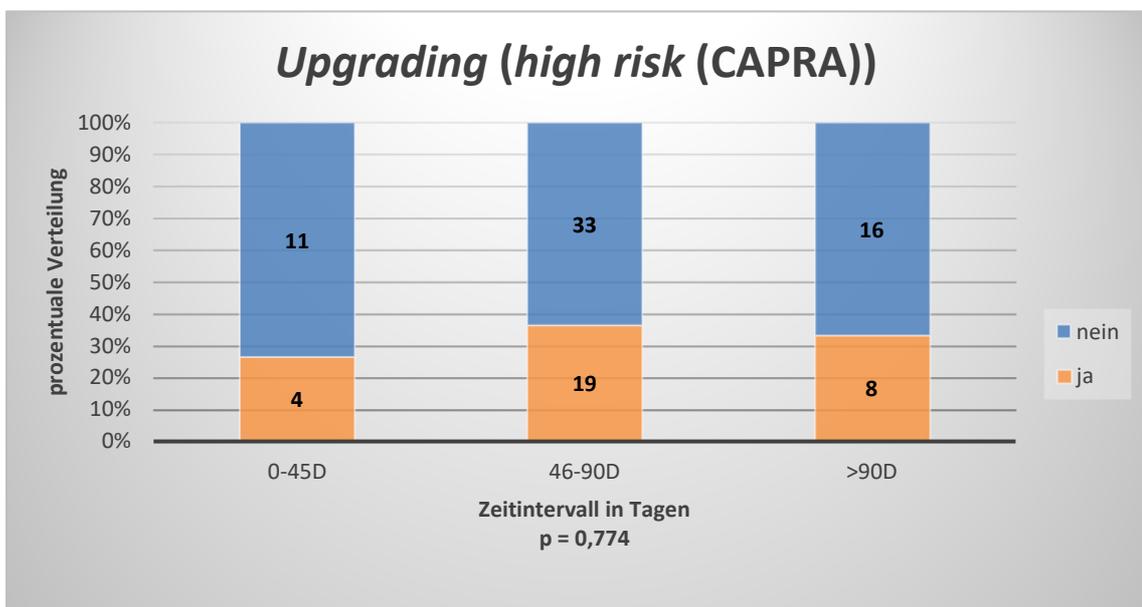


Abbildung 9A: CAPRA Risikogruppen in Abhängigkeit zum Zeitintervall (*Upgrading (high risk (CAPRA))*)

Darstellung des *Upgradings* in Abhängigkeit zum Zeitintervall in Tagen (D = Tage; 0 – 45 Tage vs. 46 – 90 Tage vs. > 90 Tage) und zur CAPRA Risikogruppe (*high risk*). Die X-Achse zeigt das jeweilige Zeitintervall und die Y-Achse die prozentuale Verteilung. Die Zahlen in den Balken stehen für die absolute Patientenzahl.

6.6 TNM-Klassifikation (UICC)

Tabelle 5A. TNM-Klassifikation (UICC)

Die Tabelle zeigt die aktuelle TNM-Klassifikation (UICC) (EAU 2020).

TX	Nicht zu beurteilen	
T0	Nicht vorhanden (kein Anhalt für Primärtumor)	
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, nicht palpabel	
	T1a	Prostatakarzinom in < 5% des untersuchten Präparats (zufällig, inzidenter Tumor)
	T1b	Prostatakarzinom in > 5% des untersuchten Präparats (zufällig, inzidenter Tumor)
	T1c	Prostatakarzinom in Stanzbiopsie bei nicht-tastbarem Tumor
T2	Auf Prostata beschränkt, Prostata kapsel intakt	
	T2a	Tumorbefall von < 50% eines Seitenlappens
	T2b	Tumorbefall von > 50% eines Seitenlappens
	T2c	Tumorbefall beider Seitenlappen
T3	Extraprostatisches Tumorwachstum, Tumor durchbricht Prostata kapsel	
	T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung
	T3b	Samenblaseninfiltration
T4	Tumor infiltriert Nachbarorgane: Harnblase, Rektum, Schließmuskel oder Beckenwand	
N-Regionärer Lymphknotenbefall		
NX	Keine Aussagen über Lymphknotenbefall möglich	
N0	Kein regionärer Lymphknotenbefall	
N1	Regionärer Lymphknotenbefall	
M- Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	
	M1a in nicht-regionäre Lymphknoten	
	M1b Knochenmetastasen	
	M1c an anderen Körperstellen	

7 Literaturverzeichnis

Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, et al. (2017): Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389, 815-822

Bakavicius A, Drevinskaite M, Daniunaite K, Barisiene M, Jarmalaite S, Jankevicius F (2020): The Impact of Prostate Cancer Upgrading and Upstaging on Biochemical Recurrence and Cancer-Specific Survival. *Medicina (Kaunas)* 56, 61

Bernal-Soriano MC, Parker LA, Lopez-Garrigos M, Hernandez-Aguado I, Caballero-Romeu JP, Gomez-Perez L, Alfayate-Guerra R, Pastor-Valero M, Garcia N, Lumbreras B (2019): Factors associated with false negative and false positive results of prostate-specific antigen (PSA) and the impact on patient health: Cohort study protocol *Medicine. (Baltimore)* 98, e17451

Beyer B, Schlomm T, Tennstedt P, Boehm K, Adam M, Schiffmann J, Sauter G, Wittmer C, Steuber T, Graefen M, et al. (2014): A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 66, 138-144

Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Andren O, Steineck G, et al. (2018): Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 379, 2319-2329

Boehm K, Beyer B, Tennstedt P, Schiffmann J, Budaeus L, Haese A, Graefen M, Schlomm T, Heinzer H, Salomon G (2015): No impact of blood transfusion on oncological outcome after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *World J Urol* 33, 801-806

Bostwick DG (1994): Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 102, S31-37

Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, et al. (2006): Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 50, 1006-1013

Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC (1992): Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 267, 2215-2220

Catalona WJ (2018): Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am* 102, 199-214

Celik S, Aslan G, Sozen S, Ozen H, Akdogan B, Baltaci S, Izol V, Tansug Z, Turkeri L, Members of Urooncology A (2020): Factors Affecting Surgical Margin Positivity after Radical Prostatectomy in the Turkish Population: A Multicenter Study of the Urooncology Association. *Urol Int* 104, 724-730

Chen J, Chu T, Ghodoussipour S, Bowman S, Patel H, King K, Hung AJ (2019): Effect of surgeon experience and bony pelvic dimensions on surgical performance and patient outcomes in robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int* 124, 828-835

Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR (2009): Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 101, 878-887

Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, Carroll PR (2005): The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 173, 1938-1942

Corcoran NM, Hong MK, Casey RG, Hurtado-Coll A, Peters J, Harewood L, Goldenberg SL, Hovens CM, Costello AJ, Gleave ME (2011): Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. *BJU Int* 108, E202-210

D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH (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, 2163-2172

Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A (2014): Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 15, 9575-9578

Demirtas A, Sonmez G, Tombul ST, Demirtas T, Akgun H (2019): Comparison of the Upgrading Rates of International Society of Urological Pathology Grades and Tumor Laterality in Patients Undergoing Standard 12-Core Prostate Biopsy versus Fusion Prostate Biopsy for Prostate Cancer. *Urol Int* 103, 256-261

Dinh KT, Mahal BA, Ziehr DR, Muralidhar V, Chen YW, Viswanathan VB, Nezelosky MD, Beard CJ, Choueiri TK, Martin NE, et al. (2015): Incidence and Predictors of Upgrading and Up Staging among 10,000 Contemporary Patients with Low Risk Prostate Cancer. *J Urol* 194, 343-349

Djavan B, Agalliu I, Laze J, Sadri H, Kazzazi A, Lepor H (2012): Blood loss during radical prostatectomy: impact on clinical, oncological and functional outcomes and complication rates. *BJU Int* 110, 69-75

Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, Schoots IG (2019): Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **4**, CD012663

EAU: Guidelines: Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. hrsg. 2020

Egger SE, Yossepowitch O, Serio AM, Vickers AJ, Scardino PT, Eastham JA (2007): Radical prostatectomy shortly after prostate biopsy does not affect operative difficulty or efficacy. *Urology* **69**, 1128-1133

Eichelberger LE, Cheng L (2004): Does pT2b prostate carcinoma exist? Critical appraisal of the 2002 TNM classification of prostate carcinoma. *Cancer* **100**, 2573-2576

Engl T, Mandel P, Hoeh B, Preisser F, Wenzel M, Humke C, Welte M, Kollermann J, Wild P, Deuker M, et al. (2020): Impact of "Time-From-Biopsy-to-Prostatectomy" on Adverse Oncological Results in Patients With Intermediate and High-Risk Prostate Cancer. *Front Surg* **7**, 561853

Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Grading C (2016): The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* **40**, 244-252

Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW (2005): Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* **294**, 433-439

Ginsburg KB, Curtis GL, Timar RE, George AK, Cher ML (2020): Delayed Radical Prostatectomy is Not Associated with Adverse Oncologic Outcomes: Implications for Men Experiencing Surgical Delay Due to the COVID-19 Pandemic. *J Urol* **204**, 720-725

Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Pihl CG, Stranne J, Hugosson J (2016): Long-term Results of Active Surveillance in the Goteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening. *Trials Eur Urol* **70**, 760-766

Graefen M, Walz J, Chun KH, Schlomm T, Haese A, Huland H (2005): Reasonable delay of surgical treatment in men with localized prostate cancer--impact on prognosis? *Eur Urol* **47**, 756-760

Grozescu T, Popa F (2017): Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. *J Med Life* **10**, 5-12

Haese A, Knipper S, Isbarn H, Heinzer H, Tilki D, Salomon G, Michl U, Steuber T, Budaus L, Maurer T, et al. (2019): A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU Int* 123, 1031-1040

Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, Lagerkvist M, Damber JE, Bjartell A, Hugosson J, et al. (2015): Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol* 68, 216-225

Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SA, Huisman H, Yakar D, van Oort IM, Witjes JA, Futterer JJ, Barentsz JO (2010): Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol* 183, 520-527

Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, Nagai A (2008): Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 71, 191-195

Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M (2012): [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol* 43, 228-230

He M, Li Y, Xiang Z, Sun LA, Zhu Y, Hu X, Guo J, Wang H (2018): Short interval of biopsy to robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy does not render any adverse effects on the perioperative outcomes. *Medicine (Baltimore)* 97, e11686

Healy KA, Gomella LG (2013): Retropubic, laparoscopic, or robotic radical prostatectomy: is there any real difference? *Semin Oncol* 40, 286-296

Herlemann A, Buchner A, Kretschmer A, Apfelbeck M, Stief CG, Gratzke C, Tritschler S (2017): Postoperative upgrading of prostate cancer in men ≥ 75 years: a propensity score-matched analysis. *World J Urol* 35, 1517-1524

Hong SK, Han BK, Lee ST, Kim SS, Min KE, Jeong SJ, Jeong H, Byun SS, Lee HJ, Choe G, et al. (2009): Prediction of Gleason score upgrading in low-risk prostate cancers diagnosed via multi ($>$ or $= 12$)-core prostate biopsy. *World J Urol* 27, 271-276

Humphrey PA (2012): Histological variants of prostatic carcinoma and their significance *Histopathology* 60, 59-74

Ikonen S, Kivisaari L, Vehmas T, Tervahartiala P, Salo JO, Taari K, Rannikko S (2001): Optimal timing of post-biopsy MR imaging of the prostate. *Acta Radiol* 42, 70-73

Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P (2013): Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004720

Jo JK, Oh JJ, Lee S, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE (2017): Can robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RALP) be performed very soon after biopsy? *World J Urol* 35, 605-612

Jones D, Friend C, Dreher A, Allgar V, Macleod U (2018): The diagnostic test accuracy of rectal examination for prostate cancer diagnosis in symptomatic patients: a systematic review. *BMC Fam Pract* 19, 79

Kaji Y, Kurhanewicz J, Hricak H, Sokolov DL, Huang LR, Nelson SJ, Vigneron DB (1998): Localizing prostate cancer in the presence of postbiopsy changes on MR images: role of proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 206, 785-790

Kim IS, Na W, Nam JS, Oh JJ, Jeong CW, Hong SK, Byun SS, Lee SE (2011): Interval from Prostate Biopsy to Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy (RALP): Effects on Surgical Difficulties. *Korean J Urol* 52, 664-668

Kirollos MM (1997): Statistical review and analysis of the relationship between serum prostate specific antigen and age. *J Urol* 158, 143-145

Krebsgesellschaft D (2019): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Kurzversion 5.1, 2019

Lee MH, Lee S, Hong SK, Byun SS, Lee SE (2020): Subclassification of pathologically organ-confined (pT2) prostate cancer does not significantly predict postoperative outcomes in Korean males. *Investig Clin Urol* 61, 35-41

Lee SH, Chung MS, Chung YG, Park KK, Chung BH (2011): Does performance of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy within 2 weeks of prostate biopsy affect the outcome? *Int J Urol* 18, 141-146

Li J, Jiang Q, Li Q, Zhang Y, Gao L (2020): Does time interval between prostate biopsy and surgery affect outcomes of radical prostatectomy? A systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 52, 619-631

Luchini C, Fleischmann A, Boormans JL, Fassan M, Nottegar A, Lucato P, Stubbs B, Solmi M, Porcaro A, Veronese N, et al. (2017): Extranodal extension of lymph node metastasis influences recurrence in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 7, 2374

Mansouri N, Msakni I, Gargouri F, Khiari R, Bouziani A, Laabidi B (2018): Evaluation of concordance of Gleason score between prostate biopsy and radical prostatectomy. *Tunis Med* 96, 430-436

Martin GL, Nunez RN, Humphreys MD, Martin AD, Ferrigni RG, Andrews PE, Castle EP (2009): Interval from prostate biopsy to robot-assisted radical prostatectomy: effects on perioperative outcomes. *BJU Int* 104, 1734-1737

Masieri L, Minervini A, Vittori G, Lanciotti M, Lanzi F, Lapini A, Carini M, Serni S (2012): The role of free to total PSA ratio in prediction of extracapsular tumor extension and biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with PSA between 4 and 10 ng/ml. *Int Urol Nephrol* 44, 1031-1038

Mitterberger M, Horninger W, Aigner F, Pinggera GM, Steppan I, Rehder P, Frauscher F (2010): Ultrasound of the prostate Cancer. *Imaging* 10, 40-48

Morini MA, Muller RL, de Castro Junior PCB, de Souza RJ, Faria EF (2018): Time between diagnosis and surgical treatment on pathological and clinical outcomes in prostate cancer: does it matter? *World J Urol* 36, 1225-1231

Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, Bawor M, Banfield L, Profetto J (2018): Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 16, 149-154

Ohlendorf D, Wanke EM, Braun M, Oremek GM, Groneberg DA (2017): Prostataspezifisches Antigen (PSA) Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie 67, 221-223

Pan XW, Cui XM, Teng JF, Zhang DX, Wang ZJ, Qu FJ, Gao Y, Cui XG, Xu DF (2015): Robot-Assisted Radical Prostatectomy vs. Open Retropubic Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Surg* 77, 1326-1333

Park B, Choo SH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Lee HM, Choi HY (2014): Interval from prostate biopsy to radical prostatectomy does not affect immediate operative outcomes for open or minimally invasive approach. *J Korean Med Sci* 29, 1688-1693

Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC (1990): Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 143, 747-752

Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR (2016): The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review *Acta Med Indones* 48, 228-238

Porcaro AB, Corsi P, Inverardi D, Sebben M, Tafuri A, Processali T, Mattevi D, De Marchi D, Pirozzi M, Cerruto MA, et al. (2018): Prostate-specific antigen associates with extensive lymph node invasion in high-risk prostate cancer. *Tumori* 104, 307-311

Radtke JP, Boxler S, Kuru TH, Wolf MB, Alt CD, Popeneciu IV, Steinemann S, Huettenbrink C, Bergstraesser-Gasch C, Klein T, et al. (2015): Improved detection of anterior fibromuscular stroma and transition zone prostate cancer using biparametric and multiparametric MRI with MRI-targeted biopsy and MRI-US fusion guidance *Prostate Cancer Prostatic Dis* 18, 288-296

Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, Barocas DA, Eden CG, Fraser C, Gurung T, et al. (2012): Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 16, 1-313

Rebbeck TR (2017): Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol* 27, 3-10

Rebuck DA, Haywood S, McDermott K, Perry KT, Nadler RB (2011): What is the long-term relevance of clinically detected postoperative anastomotic urine leakage after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy? *BJU Int* 108, 733-738

RKI: Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. . hrsg. 2019

Ruhrup J, Preisser F, Theissen L, Wenzel M, Roos FC, Becker A, Kluth LA, Bodelle B, Kollermann J, Chun FKH, et al. (2019): MRI-Fusion Targeted vs. Systematic Prostate Biopsy-How Does the Biopsy Technique Affect Gleason Grade Concordance and Upgrading After Radical Prostatectomy? *Front Surg* 6, 55

Sacco E, Prayer-Galetti T, Pinto F, Fracalanza S, Betto G, Pagano F, Artibani W (2006): Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up. *BJU Int* 97, 1234-1241

Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Maattanen L, Lilja H, et al. (2014): Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384, 2027-2035

Seo HJ, Lee NR, Son SK, Kim DK, Rha KH, Lee SH (2016): Comparison of Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Open Radical Prostatectomy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J* 57, 1165-1177

Shaw GL, Thomas BC, Dawson SN, Srivastava G, Vowler SL, Gnanapragasam VJ, Shah NC, Warren AY, Neal DE (2014): Identification of pathologically insignificant prostate cancer is not accurate in unscreened men. *Br J Cancer* 110, 2405-2411

Sokoloff MH, Brendler CB (2001): Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 28, 535-543

Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, Alfthan H, Jellum E, Hallmans G, Thoresen S, Hakulinen T, Luostarinen T, Lehtinen M, et al. (2004): High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 108, 418-424

Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, Scardino PT (2006): Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 24, 3973-3978

Uchida T, Higure T, Kawakami M, Nakano M, Nakajima N, Kim H, Nitta M, Hasegawa M, Kawamura Y, Shoji S, et al. (2020): What factors affect the operative time of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy? *Surg Endosc*

Weiner AB, Patel SG, Eggener SE (2015): Pathologic outcomes for low-risk prostate cancer after delayed radical prostatectomy in the United States. *Urol Oncol* 33, 164 e111-167

Weng WC, Huang LH, Hsu CY, Tung MC, Yang CK, Jin JS, Ou YC, Yang SF (2018): Impact of prostatic anterior fat pads with lymph node staging in prostate cancer. *J Cancer* 9, 3361-3365

Westerman ME, Sharma V, Bailey GC, Boorjian SA, Frank I, Gettman MT, Thompson RH, Tollefson MK, Karnes RJ (2019): Impact of time from biopsy to surgery on complications, functional and oncologic outcomes following radical prostatectomy. *Int Braz J Urol* 45, 468-477

Wibmer AG, Robertson NL, Hricak H, Zheng J, Capanu M, Stone S, Ehdaie B, Brawer MK, Vargas HA (2019): Extracapsular extension on MRI indicates a more aggressive cell cycle progression genotype of prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)* 44, 2864-2873

Wiren S, Stocks T, Rinaldi S, Hallmans G, Bergh A, Stenman UH, Kaaks R, Stattin P (2007): Androgens and prostate cancer risk: a prospective study. *Prostate* 67, 1230-1237

Xia L, Talwar R, Chelluri RR, Guzzo TJ, Lee DJ (2020): Surgical Delay and Pathological Outcomes for Clinically Localized High-Risk Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* 3, e2028320

Yang F, Ford JC, Dogan N, Padgett KR, Breto AL, Abramowitz MC, Dal Pra A, Pollack A, Stoyanova R (2018): Magnetic resonance imaging (MRI)-based radiomics for prostate cancer radiotherapy. *Transl Androl Urol* 7, 445-458

Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Dungleison N, Carter R, Williams S, Payton DJ, et al. (2016): Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 388, 1057-1066

Zanaty M, Alnazari M, Ajib K, Lawson K, Azizi M, Rajih E, Alenizi A, Hueber PA, Tolmier C, Meskawi M, et al. (2018): Does surgical delay for radical prostatectomy affect biochemical recurrence? A retrospective analysis from a Canadian cohort. *World J Urol* 36, 1-6

Zhang L, Wu B, Zha Z, Zhao H, Yuan J, Jiang Y, Yang W (2018): Surgical margin status and its impact on prostate cancer prognosis after radical prostatectomy: a meta-analysis *World. J Urol* 36, 1803-1815

Danksagung

Großer Dank gebührt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Marianne Leitsmann für die Überlassung des Themas der Arbeit und die gute Betreuung sowie Unterstützung über die ganze Zeit hinweg.

Zudem möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Dr. Ionel Valentin Popeneciu bedanken, der mich über die gesamte Zeit ebenfalls betreut und unterstützt hat sowie mir zu jederzeit mit Rat und Tat als Ansprechpartner zur Verfügung stand.

Weiter gilt mein besonderer Dank Frau PD Dr. Annemarie Uhlig für ihren tatkräftigen Einsatz in der statistischen Auswertung und ihre Zeit, die sie sich für mich genommen hat.