

**Diplomarbeit**

**Klinische Charakteristik des inzidentellen Prostatakarzinoms (iPCa) nach HoLEP und TUR-P**

eingereicht von

**Lena Maria Neuhold**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Urologie**

unter der Anleitung von

**Ao.Univ.-Prof. Dr., MBA Herbert Augustin**

**Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ., MHBA Marianne Leitsmann**

Graz, 13.12.2024

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.*

Graz, am 13.12.2024

Lena Maria Neuhold eh.

## Danksagungen

Ich möchte an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen, um mich bei all denjenigen zu bedanken, die mich vor allem während der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt und ermutigt haben.

Mein besonderer Dank geht an Ao.Univ.-Prof. Dr. Herbert Augustin, dessen fachliche Anleitung und wertvollen Ratschläge entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Die freundliche Unterstützung und unkomplizierte Herangehensweise an Herausforderungen haben mir das Schreiben erleichtert und die Kunst des kritischen Denkens nähergebracht.

Weiters gilt mein Dank meiner Zweitbetreuerin Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. MHBA Marianne Leitsmann, die mir besonders beim Auswerten der Daten eine riesige Unterstützung war. Mit ihrer Freundlichkeit und Expertise hat sie den Schreibprozess sehr erleichtert.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinen Eltern und Schwestern, die mir während der gesamten Studienzeit eine unglaubliche Stütze waren und nie den Glauben an mich verloren haben. Außerdem bedanke ich mich bei meinem Partner, der mir in allen herausfordernden Phasen jederzeit mit großer Geduld zur Seite stand.

## Zusammenfassung

**Zielsetzung.** Ziel der Arbeit ist die retrospektive Analyse der Häufigkeit und Charakteristik des iPCa nach TUR-P oder HoLEP an der Universitätsklinik für Urologie Graz. Etwaige Unterschiede zwischen den beiden operativen Techniken sollen erhoben werden. Welche der variablen Therapieschemata in der Praxis nachverfolgt werden, soll herausgefunden werden.

**Methoden.** Über einen Zeitraum von zwei Jahren, vom 1. Januar 2022 bis zum 31. Dezember 2023, wurden siebenhundertdreizehn Patienten, die sich aufgrund einer BPH einer TUR-P (n = 374) oder HoLEP (n = 339) unterzogen, retrospektiv analysiert. Zielparameter waren PSA-Wert, Prostatavolumen, Vorgeschichte einer Prostatabiopsie, reseziertes Prostatagewicht sowie klinisches und pathologisches Tumorstadium. Zusätzlich wurde die Follow-up Phase der Patienten mit iPCa in Bezug auf die unterschiedlichen Therapieoptionen untersucht und analysiert.

**Ergebnisse.** Von den 713 eingeschlossenen Patienten wurde bei 78 (10,9 %) ein iPCa diagnostiziert. 52,3 % der Patienten erhielt eine TUR-P, wovon bei 10,1 % ein iPCa festgestellt wurde. In der HoLEP-Gruppe bekamen 11,8 % der Patienten ein iPCa diagnostiziert. Die iPCa-Patienten waren durchschnittlich älter (72,5a) als die der tumorfreien Gruppe (68,8a). Der präoperative PSA-Wert war in der iPCa-Gruppe signifikant höher als in der tumorfreien Gruppe. 66,0 % der iPCa-Patienten wiesen einen signifikanten Rückgang des PSA-Werts nach der Operation auf. Es erhielten 92,3 % der iPCa-Patienten eine Nachbehandlung, wobei 42,3 % eine AS und 12,5 % eine WW-Strategie wählten.

**Schlussfolgerung.** In unserer Analyse macht es auf das iPCa bezogen keinen Unterschied, welche Operationsmethode (TUR-P vs. HoLEP) gewählt wird. Das Risiko einer iPCa-Diagnose steigt mit zunehmendem Alter und PSA-Wert, wohingegen andere prognostische Parameter in unserer Analyse vernachlässigbarer waren. Die Follow-up Phase in dieser Patientengruppe war uneinheitlich, weshalb eine standardisierte, aber individuelle Strategie empfohlen wird.

## Abstract

**Purpose.** Prostate cancer can be detected after undergoing surgery for LUTS. The aim of this retrospective study is to evaluate the prevalence and differences regarding the outcome between men with LUTS undergoing surgical treatment with HoLEP or TURP at the Department of Urology at the University Hospital Graz, Austria. The objective is to identify which of the variable treatment regimens are followed up in practice.

**Methods.** Over a two-year period from the 1<sup>st</sup> of January 2022 to the 31<sup>st</sup> of December 2023, seven hundred thirteen patients undergoing TURP (n = 374) or HoLEP (n = 339) because of LUTS were retrospectively analyzed. The analysis focused on key parameters, including PSA, prostate volume, history of prostate biopsy, resected prostate weight, clinical and pathological tumor stage. Additionally, the follow-up phase of patients with iPCa was examined and analyzed regarding the different therapy options.

**Results.** Of the 713 patients included, 78 (10.9 %) were diagnosed with iPCa. 52.2% of the patients underwent TUR-P, of which 10.1 % were diagnosed with iPCa. In the HoLEP group, 11.8% of patients were diagnosed with iPCa. The patients in the iPCa group were on average older (72.5 years) than those in the tumor-free group (68.8 years). Patients in the iPCa group exhibited significantly higher preoperative PSA values compared to tumor-free patients. 66.0 % of iPCa patients showed a significant decrease in PSA levels after surgery. 92.3 % of iPCa patients received follow-up treatment, with 42.3 % choosing an AS and 12.5 % a WW strategy.

**Conclusions.** Our analysis found no statistically significant difference in the incidence of incidental prostate cancer (iPCa) based on the surgical method (HoLEP vs. TUR-P). However, this result is influenced by the retrospective study design, which may limit control over confounding factors. The risk of an iPCa diagnosis increases with increasing age and PSA value, while other prognostic parameters are less significant. The follow-up phase in this patient population was inconsistent, highlighting the need for a standardized yet individualized follow-up strategy.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>3</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>4</b>
<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....</b>	<b>6</b>
1.1    DIE PROSTATA.....	6
1.1.1 <i>Die makroskopische und mikroskopische Anatomie der Prostata .....</i>	6
1.2    DAS PROSTATAKARZINOM .....	9
1.2.1 <i>Epidemiologie.....</i>	9
1.2.2 <i>Risikofaktoren.....</i>	10
1.2.3 <i>Pathologie .....</i>	13
1.2.4 <i>Diagnostik.....</i>	16
1.2.5 <i>Staging .....</i>	24
1.2.6 <i>Risikostratifizierung .....</i>	27
1.2.7 <i>Therapie .....</i>	27
1.3    DIE BENIGNE PROSTATAHYPERPLASIE.....	33
1.3.1 <i>Therapeutische Möglichkeiten des BPS.....</i>	34
<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>42</b>
2.1    PATIENTENGUT .....	42
2.2    METHODIK .....	42
<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>44</b>
<b>DISKUSSION .....</b>	<b>59</b>
3.1    KLINISCHE CHARAKTERISTIK DES IPCA NACH HOLEP UND TUR-P .....	59
3.2    KRITISCHE REFLEXION / EINSCHRÄNKUNGEN ZU INHALT UND METHODE .....	66
3.3    IMPLIKATIONEN FÜR THEORIE UND PRAXIS.....	67

## Abkürzungen und deren Erklärung

<b>a</b>	anno
<b>A.</b>	Arteria
<b>Aa.</b>	Arteriae
<b>ARIP</b>	Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitor
<b>AS</b>	Active Surveillance
<b>BPH</b>	Benigne Prostatahyperplasie
<b>BPS</b>	Benignes Prostatasyndrom
<b>CED</b>	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
<b>DCE</b>	kontrastmittelangehobene, dynamische MRT
<b>DRU</b>	Digital-rektale Untersuchung
<b>DWI</b>	diffusionsgewichtete MRT
<b>EMA</b>	Europäische Arzneimittel-Agentur
<b>FDA</b>	U.S. Food and Drug Administration
<b>HPF</b>	im Lichtmikroskop dargestellter Ausschnitt eines Präparats bei maximaler Vergrößerung
<b>IMGRT</b>	Image guided radiotherapy
<b>ISUP</b>	International Society of Urological Pathology
<b>HPV</b>	Humane Papillomaviren
<b>KAGes</b>	Steiermärkische Krankenanstalten Gesellschaft m.b.H.
<b>Lig.</b>	Ligamentum
<b>LK</b>	Lymphknoten
<b>LUTS</b>	Lower Urinary Tract Symptoms
<b>mHSPC</b>	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
<b>mpMRT</b>	multiparametrische Magnetresonanztomografie der Prostata
<b>mCRPCa</b>	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
<b>NSAR</b>	Nicht steroidale Antirheumatika
<b>PCa</b>	Prostata Karzinom
<b>PD-1</b>	Programmed cell death protein 1
<b>PD-L1</b>	Programmed cell death ligand-1
<b>PI-RADS</b>	Prostate Imaging and Reporting System
<b>PIVOT</b>	Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial

<b>PLND</b>	extended Pelvic lymph node dissection
<b>PSA</b>	Prostata-spezifisches-Antigen
<b>QoL Score</b>	Quality of Life Score
<b>RP</b>	Radikale Prostatektomie
<b>RR</b>	Relatives Risiko
<b>s.a.</b>	siehe auch
<b>s.u.</b>	siehe unten
<b>STI</b>	Sexually Transmitted Infections (Sexuell übertragbare Infektionen)
<b>T2w</b>	T2-Wichtung in der MRT
<b>TUR-P</b>	Transurethrale Prostatektomie
<b>UICC</b>	Union for International Cancer Control
<b>V.</b>	Vena
<b>WW</b>	Watchful Waiting

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung des Prostatakarzinom (PCa) in Österreich; Stand 2022(9) .....	9
Abbildung 2: TNM-Klassifikation des PCa gemäß der UICC in TNM Klassifikation Maligner Tumoren (Wittstein)(78) .....	25
Abbildung 3: Operationsaufbau TUR-P (L. Neuhold).....	36
Abbildung 4: TUR-P mit Elektroschlinge (L. Neuhold).....	37
Abbildung 5: Holium-Laser Enukleation (L. Neuhold).....	39
Abbildung 6: Flussdiagramm mit Studienablauf innerhalb der Kohorte .....	44
Abbildung 7: Präoperative Biopsie-Daten absolut und in der iPCa-Kohorte in %..	46
Abbildung 8: relative Anordnung der Differenzierungsmuster beim Gleason Score .....	48
Abbildung 9: Verteilung innerhalb der ISUP-Graduierung in % .....	49
Abbildung 10: Altersverteilung beim Eingriff (117) .....	50
Abbildung 11: präoperativer PSA-Wert inkl. 95% Konfidenzintervall(117).....	51
Abbildung 12: Mittelwert Prostatavolumina im Vergleich(117).....	53
Abbildung 13: Resektatgewicht im Vergleich in g.....	54

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik Gesamtkohorte .....	45
Tabelle 2: Zusammenhang Biopsie (ja/nein) und iPCa (ja/nein).....	47
Tabelle 3: Zusammenhang Standard-/Fusionsbiopsie und iPCaAa (ja/nein) .....	47
Tabelle 4: PSA-Wert präOP x iPCa (ja/nein).....	52
Tabelle 5: Prostatavolumen präOP x iPCa (ja/nein) .....	53
Tabelle 6: Prostataresektatgewicht x iPCa (ja/nein) .....	55
Tabelle 7: Zusammenhang iPCa (ja/nein) und Operationstechnik .....	55
Tabelle 8: weiterführende Therapie in der FU-Phase .....	56
Tabelle 9: Verlaufsbiopsie (ja=1, nein=0, unbekannt=3).....	57
Tabelle 10: mpMRT (ja=1/nein=0) .....	57
Tabelle 11: PI-RADS nach postOP mpMRT .....	57

## Einleitung

Eine bösartige Neubildung der Prostata kann mitunter im Rahmen einer Abtragung von Prostatagewebe entdeckt werden, die ursprünglich aufgrund eines klinischen gutartigen Prostatasyndroms (BPS) indiziert war.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, wie häufig ein inzidentelles Prostatakarzinom (iPCa) nach einer HoLEP beziehungsweise TUR-P an der Universitätsklinik für Urologie Graz diagnostiziert wird und welche Tumorcharakteristik im Sinne der ISUP-Graduierung das iPCa aufweist.

Zudem stellt sich die Frage, ob signifikante Unterschiede zwischen der HoLEP und TUR-P, im Sinne von Häufigkeiten und Ausprägung des iPCa festgestellt werden können und ob diese klinisch von Bedeutung sein können.

Bislang wurde dies an der Klinik noch nicht untersucht. Erwartet wird eine eventuell höhere iPCa-Rate nach einer HoLEP, durch das oft großzügigere Entfernen des Gewebes sowie des präoperativ größeren Prostatavolumens. Die Signifikanz des Alters zum Zeitpunkt der Operation soll evaluiert werden. Auch sollen Unterschiede bei den präoperativen PSA-Werten auf Relevanz überprüft werden.

Bei Patienten mit einem iPCa wird im Rahmen der Follow-up Phase untersucht, ob und in welcher Form die Nachsorge stattfindet.

Angelehnt an die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Cheng et.al. werden die Ergebnisse mit anderen Studien verglichen, woraus Rückschlüsse für den klinischen Alltag gezogen werden können.

# Theoretische Grundlagen

Um die methodische Analyse der vorliegenden Arbeit in ihrer Gänze nachvollziehen zu können, werden die Grundlagen der Prostata, des Prostatakarzinomes inklusiver ihrer Risikofaktoren, Methoden zur Früherkennung, sowie die Therapie nähergebracht. Ebenso wird auf die benigne Prostatahyperplasie mit ihren Therapiemöglichkeiten eingegangen.

## 1.1 Die Prostata

Die Anatomie der Prostata sowie deren Funktion wird im folgenden Kapitel veranschaulicht und beschrieben.

### 1.1.1 Die makroskopische und mikroskopische Anatomie der Prostata

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist kastaniengroß und zählt zu den akzessorischen Drüsen. Sie liegt kaudal der Harnblase und umschlingt den aus der Blase kommenden Anfangsteil der Urethra. Hier münden, neben dem Colliculus seminalis (Samenhügel), die Ductuli prostatici. Auf dem M. levator ani aufliegend, ragt die Drüse zum Teil durch den Hiatus urogenitalis, wo sie Kontakt zum M. transversus perinei profundus hat, der dem Diaphragma urogenitale angehört. Ventral ist die Prostata durch das Lig. puboprostaticum mit der Symphyse verbunden. Dorsal befindet sich das Rektum, durch das sie bei der digital-rektalen Untersuchung getastet werden kann.(1, 2)

Die Prostata besteht aus drei Lappen – dem Lobus dexter, Lobus sinister und dem Lobus medius, der den rechten und linken Lappen miteinander dorsal der Harnröhre verbindet. Ventral der Urethra liegt der Isthmus prostatae – die ventrale Verbindung. Das Organ wird von einer Kapsel umgeben, welche auf der Innenseite aus glatter Muskulatur besteht und sich sonst fibroelastisch zeigt. Die Rami prostatici aus der A. vesicalis inferior und A. rectalis media versorgen die Prostata mit arteriellem Blut. Die venöse Ableitung erfolgt über den Plexus venosus vesicoprostaticus in die V. iliaca interna. Die vegetative Nervenversorgung kommt vom Plexus hypogastricus inferior aus den Segmenten S3 – S5. Die somatischen Fasern, welche die Ejakulation auslösen, laufen entlang der Arterien zur Prostata.(1, 3)

Mikroskopisch zeigt sich die Drüse als Einheit bestehend aus 30-50 tubuloalveolären Einzeldrüsen, welche mittels der Ductuli prostatici in die Harnröhre münden. Es findet sich ein erheblicher Anteil an fibromuskulären Stroma mit dazwischenliegender glatter Muskulatur – charakteristisch für die Prostata. Das Epithel zeigt sich zweireihig und setzt sich aus Basalzellen und Hauptzellen zusammen. Im Zytoplasma der Zellen befinden sich viele Sekretvakuolen, die ihren Inhalt ins Lumen entleeren. Ebenfalls im Epithel liegen Serotonin-sezernierende endokrine Zellen.(4, 5)

Nach McNeal kann die Drüse in vier Zonen plus einen fibromuskulären Anteil eingeteilt werden, welche sich an der Urethra orientieren. Die Verschiedenheit der Zonen ergibt sich durch die Architektur der Drüsen. Ebenso kommen unterschiedliche Erkrankungen oftmals zonenspezifisch vor.(5)

Die mit ungefähr 70,0 % des Volumens größte Zone ist die Peripherzone, die dorso-lateral und kaudal liegt. Die zweitgrößte Zone mit einem Viertel des Drüsenvolumens, die zentrale Zone, zeigt sich kegelförmig. Die Spitze ragt zum Colliculus seminalis und die Basis zum kranialen Ende (Basis) der Prostata. Der Bereich wird beidseits vom Ductus ejaculatorius durchzogen. Die periurethrale Mantelzone umschlingt die Urethra kranial des Colliculus und besteht aus den von der Urethra stammenden, mukösen Drüsen. Die Transitionalzone befindet sich in der Mitte von Periurethralzone und peripherer Zone, ist paarig und Ort des Entstehens der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Die anteriore Zone ist ein drüsenfreier Bereich ventral der periurethralen Zone aus fibromuskulären Bindegewebe.(1, 3, 5)

### **Die Physiologie der Prostata**

Die Hauptbestandteile des Ejakulats des Mannes werden von der Glandula vesicalis und der Prostata gebildet. Ungefähr ein Drittel besteht aus dem dünnflüssigen, leicht sauren Sekret der Prostata. Das Sekret besteht aus saurer Phosphatase und dem PSA, welches das aus den Bläschendrüsen kommende koagulierte Ejakulat verflüssigt und den Spermien zu ihrer benötigten Beweglichkeit verhilft. (s.a. Das Prostata-spezifische Antigen) Andere Bestandteile sind Prostaglandine, Spermin, Spermidin, Zink und Zitronensäure. Eine andere Aufgabe der Prostata ist die Unterstützung der

anterograden Ejakulation, die unter anderem dadurch ermöglicht wird, weil sich die prostatistische Urethra vor der Freilassung des Sekrets in die Harnröhre durch die Ductuli ejaculatorii leicht abflacht und sich der Blasen Hals kontrahiert. Durch den Einfluss von Dihydrotestosteron kommt es zum Wachstum der Prostata während und nach der Pubertät.(3, 5, 6)

## 1.2 Das Prostatakarzinom

### 1.2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms liegt global betrachtet an vierter Stelle. Nur auf das männliche Geschlecht bezogen ist es nach dem Lungenkarzinom das zweithäufigste Malignom des Mannes. Genaue Zahlenangaben sind hierbei weltweit nur beschränkt möglich, da es vor allem am afrikanischen Kontinent nur lückenhafte Statistiken der einzelnen Länder gibt. (7, 8)

In Österreich ist das Prostatakarzinom das häufigste Karzinom des Mannes. Im Jahr 2019 lag die Zahl an Neuerkrankungen absolut bei 6039 und die Sterblichkeit bei 1352. Die altersspezifische Rate berücksichtigend lag die Inzidenz bei 150/100 000, die Mortalitätsrate bei 39/100 000. In der Abbildung darunter lässt sich auch erkennen, dass die Inzidenz zwar einen Anstieg zeigte, die Sterblichkeit jedoch nicht signifikant gestiegen ist. Knapp die Hälfte der Fälle wurden im lokalisierten Stadium diagnostiziert. (9)

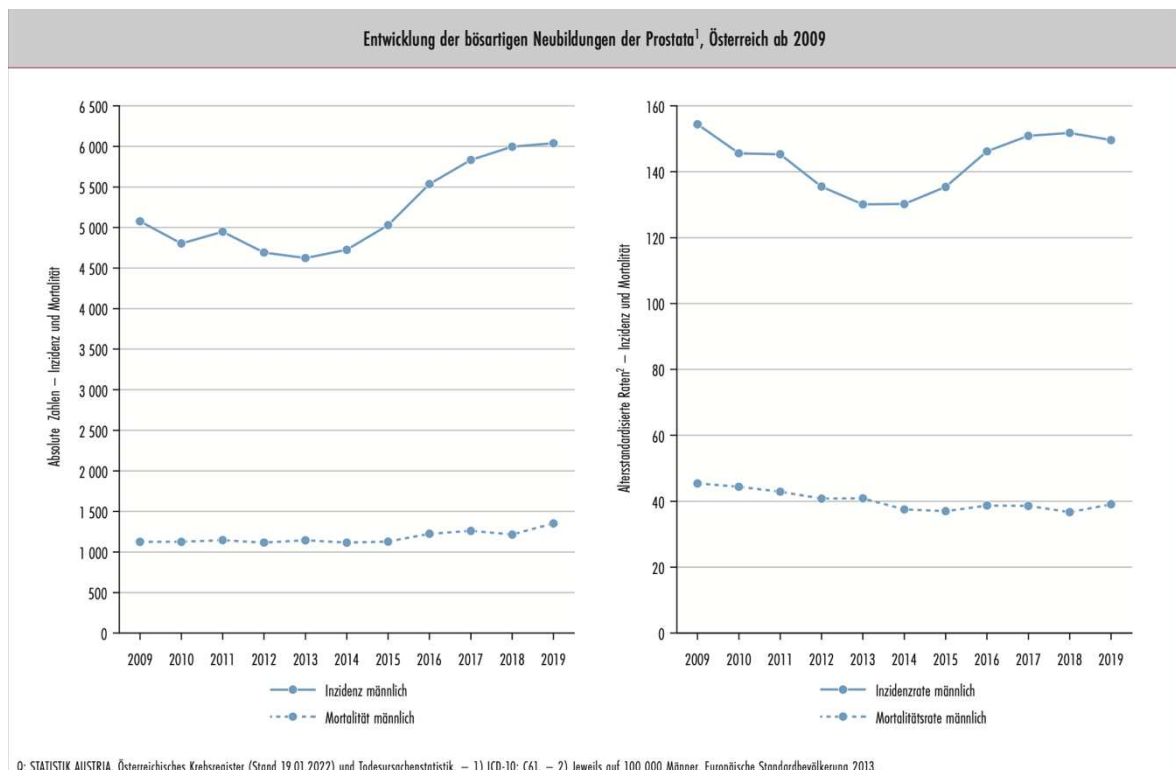


Abbildung 1: Entwicklung des Prostatakarzinom (PCa) in Österreich; Stand 2022(9)

In welchen Teilen der Welt die Früherkennung, unter anderem mittels PSA-Testung, weiterverbreitet ist, spiegelt sich auch in den globalen Inzidenzwerten wieder. So ist neben dem Alter (Länder mit mehr Menschen über 65 Jahren), das flächendeckende Screening ein Treiber für die hohen Inzidenzwerte in den Industrieländern in Westeuropa, Nordamerika oder Australien. Im Gegensatz dazu ist die Sterblichkeitsrate in der Karibik, osteuropäischen Ländern oder den Subsahara-Staaten durch eingeschränkte urologische Versorgung signifikant höher.(8)

### **1.2.2 Risikofaktoren**

Ethnische Unterschiede im Vorkommen des PCa machen sich in den Zahlen der Länderstatistiken bemerkbar. So gibt es im asiatischen Raum altersbegradigte Inzidenzwerte von nur 2-10 pro 100 000 Einwohnern. Im Gegensatz dazu liegen die Werte im nordeuropäischen Raum mit 127/100 000 sehr hoch. Die höchsten Werte gibt es bei afroamerikanischen Männern. In den USA liegt die Inzidenz unter den afroamerikanischen Männern 60% höher als bei den hellhäutigen Männern. Ebenso ist die Mortalitätsrate doppelt bis vierfach so hoch. Weiters zeigen vor allem Daten von Autopsien aggressivere Formen und eine frühere Krebsentstehung bei Afroamerikanern. Diese ethnischen Unterschiede sind Folge von sozioökonomischen und genetischen Faktoren.(10-12)

### **Nicht-beeinflussbare Risikofaktoren**

Das PCa wird vor allem bei älteren Männern diagnostiziert. So liegt in den USA, laut der American Cancer Society, die Gefahr an einem PCa zu erkranken bei 60-69jährigen bei 1,8 % und bei über 70jährigen bei 9,0 %. Von in Studien untersuchten Männern, welche mit über 60 Jahren obduziert wurden, beherbergten 40,0 % dieser ein zuvor nicht bekanntes PCa. Bis zu 60% waren es schon bei Männern über 80 Jahren.(13, 14)

Familiäre PCa Fälle erhöhen das Risiko selbst zu erkranken – Söhne und Brüder von betroffenen Männern haben ungefähr ein 2,5 % höheres Gefahrenpotential. Hat ein erkrankter Verwandter ein high-grade oder ein metastasiertes Karzinom, so ist

die Gefahr einen ähnlichen Verlauf der Erkrankung zu haben höher als ein low-grade PCa diagnostiziert zu bekommen.(10)

Aus Zwillingsstudien geht hervor, dass das PCa eine Chance der Vererbbarkeit von 58,0 % hat. Die Allele, welche eine autosomal dominante Suszeptibilität in Bezug auf das PCa haben, sind die Gene HOXB13 und BRCA2. Auch in DNA-Reparaturgenen, wie ATM, BRCA1, CHEK2, NBS1 oder MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2, welche unter anderem beim Lynchsyndrom betroffen sind, werden mit einem höheren PCa Risiko in Verbindung gebracht. Einer Studie der UK Biobank hervorgehend ist in der Gesamtbevölkerung sowie bei Patienten mit einem low-grade Karzinom BRCA2, HOXB13 und CHEK2 selten zu finden. Der Anteil an genetischen Keimbahnmutationen bei Patienten mit einem high-grade Karzinom liegt jedoch bei 10-20,0 %.(10)

Ein großer Anteil der Vererbbarkeit des PCa kann auf Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms) (SNPs) zurückgeführt werden. Von den insgesamt 269 SNPs, welche mit dem PCa in Assoziation gesetzt werden können, führt vor allem die Summe an mutierten Allelen zu einem gesteigerten Wert bei den polygenischen/genetischen Risiko-Scores (PRSs), bei dem ein höherer Score mit einer höheren Inzidenzrate in Verbindung gebracht wird.(10, 15, 16)

Eine große Körpergröße wird mit einem höheren PCa Risiko assoziiert, was vor allem auf eine höhere Ausschüttung des Insulin-like-growth-factors während der Pubertät zurückgeführt werden kann.(10, 16)

### **Beeinflussbare Faktoren**

Zwischen Männern, die viel versus jenen, die nur mangelhaft Bewegung ausübten, konnten bislang keine Inzidenzunterschiede festgestellt werden. Jedoch hatten jene Patienten, die prozentuell viel mehr Sport betrieben im Vergleich zu denen, die wenig bis keine Bewegung in ihrem Alltag integriert haben, eine geringere tumorspezifische Mortalität.(10)

In Bezug auf die Ernährung konnte eine positive Assoziation zwischen häufigem Verzehr von vor allem verarbeiteten Fleisch und PCa gefunden werden, jedoch waren sich die Ergebnisse der Studien diesbezüglich uneinig. Eine Ernährungsweise mit vielen Transfetten steigert das Risiko ebenso wie eine hohe proinflammatorische Diät. Protektiv wirken Phytoöstrogene, die unter anderem vermehrt in Tofu, Kichererbsen, Kidney Bohnen, Linsen und anderen Hülsenfrüchte gefunden werden können. Zwischen Alkoholkonsum sowie Rauchen und PCa wurde bislang kein Zusammenhang entdeckt. Tabakkonsum könnte jedoch zu einem höheren letalen Outcome der Erkrankung führen.(17, 18)

Auch Risikofaktoren, welche mit der Berufsausübung assoziiert werden könnten, wurden untersucht. Ein signifikantes Ergebnis kam hierbei bei Kontakt mit – vor allem organochloriden – Pestiziden heraus. Auch eine Chrom-Exposition sowie Störungen im zirkadianen Rhythmus, wie es bei Schichtarbeitern der Fall ist, werden in mehreren Studien mit einem signifikant höheren Risiko, an einem PCa zu erkranken, assoziiert.(19)

Es gibt einige systematische Reviews, die den Zusammenhang zwischen Infertilität und dem Risiko an einem PCa zu erkranken evaluieren. Trotz Unterschieden in Definitionen von Infertilität und Heterogenität im Studiendesign, konnten bei allen separat eine positive Assoziation ergründet werden.(20-22)

Eine negative Assoziation zwischen einer vorangegangenen Beschneidung und einem PCa konnte in einer Metaanalyse herausgefunden werden (OR 0.87, 95,0 % CI 0.76–1). Dies lässt sich möglicherweise mit einem veränderten penilen Mikrobiom und einem Unterschied bei sexuell übertragbaren Erkrankungen (Sexually Transmitted Infections) (STI) erklären.(10, 23)

Es wird vermutet, dass andere Entitäten mit dem PCa in Zusammenhang stehen könnten. Mögliche Relationen wurden bei Prostatitis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), dem metabolischen Syndrom, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Die Studien sind jedoch in ihren Ergebnissen nicht eindeutig – es bedarf weiterer Überprüfung.(10)

Beim Sjögren Syndrom lässt sich eine erhöhte PCa-Inzidenzrate erkennen. Auch HPV – vor allem HPV-16 steigert das Risiko ein PCa, egal welcher Grading-Stufe, zu bekommen. Hierbei agiert das Virus vermutlich im Rahmen der Onkogenese mit anderen Pathogenen. Im Gegensatz zu den anderen Pathogenen gibt es bei HPV eine schützende Impfung.(24, 25)

### **Primäre Prävention**

Unter den 5-Alpha-Reduktasehemmern zeigt eine Finasterid-Einnahme ein um bis zu 30,0 % gesenktes PCa-Risiko. Allerdings haben jene, die unter der Therapie dennoch erkranken, ein erhöhtes Risiko ein high-grade Karzinom zu entwickeln. Ähnliche Ergebnisse liegen auch zu Dutasterid vor. Eine 2022 veröffentlichte Studie aus Schweden konnte eine höhere PCa-Mortalität durch 5-Alpha-Reduktasehemmer nicht bestätigen. Männer, die solche Medikamente nehmen, gehen grundsätzlich öfter zum Facharzt/zur Fachärztin und unterzogen sich häufigeren PSA-Testungen sowie Biopsien.(26, 27)

Entzündungshemmende Medikamente wurden im Zusammenhang mit der Entwicklung eines PCa untersucht. Dauerhafte Aspirin-Einnahme reduziert das PCa-Risiko hierbei signifikant (RR 0.92, 95,0 % CI 0.86–0.98). Annähernd gleich ist es bei der Gruppe der NSAR, welche bei täglicher und Langzeiteinnahme protektiv wirken können. (28-30)

### **1.2.3 Pathologie**

Die pathologisch wichtigen Parameter in Bezug auf das Prostatakarzinom werden im folgenden Kapitel erläutert.

#### **Die intraepitheliale Neoplasie der Prostata**

Bei der PIN, d.h. der intraepithelialen Neoplasie der Prostata gilt es heutzutage als gesichert, dass diese intraglanduläre Epithelproliferation mit Zellatypien einen Zusammenhang mit dem PCa der Außenzone besitzt. Vor allem bedeutsam ist dies bei abnormer Expression von Biomarkern sowie genetischen Normabweichungen, bei denen sich die Entwicklung vom gesunden Gewebe, über eine PIN zum Karzinom vollzieht.(31)

## **Makropathologie**

Makroskopisch zeigt sich das PCa in Form von gelblich-weißen, rudimentär begrenzten Herden, die in einem oder beiden Lappen vorkommen. Die periphere Zone ist mit 85,0 % die häufigste Ursprungszone, unter anderem aufgrund des starken Androgeneinflusses. Von dort erstreckt sich das PCa zum Zentrum und in die entgegengesetzte Richtung nach außen, bis es die Kapsel durchbricht und sich in das periprostatistische Fett- sowie Bindegewebe ausbreitet und in die Glandula seminalis infiltriert. In der Transitionalzone, in welcher bis zu 15,0 % der Karzinome entstehen, finden sich oftmals differenzierte Tumoren.(32)

## **Mikroskopische Pathologie**

Morphologisch ist das PCa sehr vielfältig. Dennoch treten die azinären Adenokarzinome mit um die 90,0 % mit Abstand am häufigsten auf und können sich atrophisch, pseudohyperplastisch, siegelringzellig, onkozytisch, colloid und spindelzellig zeigen. (31, 33)

Weiters kann es in Form von duktalem Adenokarzinomen, Übergangsepithelkarzinomen, kleinzelligen, neuroendokrinen und Plattenepithelkarzinomen vorkommen. Selten sind es mesenchymale – oder Stromatumoren. Vor allem das duktales und azinäres Adenokarzinom kommen meist als Mischform vor. Typische zytologische Malignitätskriterien beziehen sich auf das invasiv verlaufende Wachstumsmuster, die gestörte Drüsenarchitektur, Zelltypen, wie Kernpolymorphismen und Makronukleolen. Zudem kommt es bei einer malignen erscheinenden Drüse zu einer nicht mehr vorhandenen Basalzellschicht, was sich lichtmikroskopisch oder mittels Immunhistochemie feststellen lässt.(31, 33)

Nach Mostofi et al. kann das PCa in vier Kategorien eingeteilt werden:(34)

- Das **latente Prostatakarzinom** wird nach Ableben des Patienten bei der Obduktion zufällig entdeckt, ist aber nicht die Todesursache. Es lässt sich in den häufigsten Fällen in der zentralen oder peripheren Zone entdecken und ist meist gut differenziert.

- Das **inzidentelle Prostatakarzinom** wird im Rahmen einer Entfernung von Prostatagewebe aufgrund eines BPS oder Cystprostatektomie nach der histologischen Aufarbeitung entdeckt. Es entspricht bei einem Anteil von unter 5,0 % des untersuchten Gewebes Stadium 1a und bei über 5,0 % des Resektats 1b in der T-Kategorie des TNM-Systems.
- Beim **okkulten Prostatakarzinom** werden Patienten nicht durch direkte Probleme mit der Prostata vorstellig, sondern aufgrund von erweiterten Symptomen durch u.a. Knochenschmerzen bei ossärer Manifestation oder auffälligen Lymphknoten.
- Ein **klinisch manifestes Prostatakarzinom** wird im Rahmen der DRU, TRUS oder Symptomen, welche mit dem Primärtumor direkt zu tun haben, gefunden und bioptisch gesichert.

### **Der Gleason-Score**

Der Gleason-Score ist eines der Prognoseparameter des PCa. Er orientiert sich an der Architektur und der Anordnung der irregulären Zellen sowie dem Grad der Differenzierung unter dem Mikroskop. Die Muster können die Ziffern zwischen 1 und 5 bekommen. Je weniger die Probe einem normalen Prostatagewebe ähnelt, desto höher ist der Wert. Beurteilt werden Drüsenform, -größe und -abstand sowie die Stromainvasion und die Herdgrenzen. In Operationspräparaten wird das am meisten vorherrschende Muster pro HPF und jenes, das am zweithäufigsten vorkommt, addiert. Bei Stanzbiopsien das häufigste und das am meisten entdifferenzierte Muster. Es werden immer zwei Zahlen summiert. Wenn nur ein Gleason-Muster in der Probe vorkommt, wird dieses multipliziert. Die Gleason-Muster 1 und 2 werden heutzutage nicht mehr diagnostiziert, da sie in einem PCa kaum vorkommen. Nachteil des Scores ist die große Untersucherabhängigkeit. Bis 6 wird das PCa als gut differenziert betrachtet (G1), bei 7 mittel (G2) und 8-10 deuten auf eine geringe Differenzierung (G3) hin.(33, 35-37)

2014 wurde der Gleason-Score aktualisiert und die ISUP-Graduierung eingeführt, bei der Gleason Score  $\leq 6$  in Grad I, Gleason 3+4 in Grad II, Gleason 4+3 in Grad III, 4+4 in Grad IV und alle Gleason-Score 9 und 10 in Grad V eingeteilt werden, um eine bessere Einteilung zu ermöglichen.(38)

## **1.2.4 Diagnostik**

Screening bedeutet das Detektieren einer potenziell malignen Erkrankung in einem Stadium, in dem sich ein durchschnittlicher gesunder Mensch präsymptomatisch zeigt. Hierbei werden von unterschiedlichsten Institutionen, wie der europäischen Kommission oder in Österreich dem nationalen Screening-Komitee auf Krebserkrankungen, entweder Massenscreenings in Bevölkerungsgruppen oder selektives Screening bei ausgewählten Hochrisikogruppen organisiert und somit können bei einzelnen Individuen Erkrankungen frühzeitig diagnostiziert werden.(39-41)

### **1.2.4.1 Das Prostata-spezifische Antigen**

Im Rahmen der Früherkennung des Prostatakarzinoms kann der PSA-Wert herangezogen werden. Das PSA zählt zu den Serinproteasen, welche die von den Bläschendrüsen gebildeten Proteine Semenogelin I und II in der Prostata spalten und somit die Spermatozoen bewegungsfähig machen. Dies ist erst möglich, wenn sich das Proenzym in seine aktive Form verwandelt, indem eine N-terminale Aminosäuresequenz abgespalten wird. Nach der Spaltung des Semenogelins geht das Enzym in seine inaktivierte Form über.(42, 43)

Vorliegend ist das PSA vor allem in der Prostata. Es können jedoch auch geringe Mengen des Enzyms in Speicheldrüsengewebe, Urethraldrüsen, dem Urin sowohl von Frauen als auch von Männern, physiologischem Brustgewebe und Brustmilch gefunden werden. Nichtsdestotrotz spricht man beim PSA-Wert von einem organspezifischen Marker, da die Menge des Enzyms in der Prostata signifikant höher ist als im restlichen Körper.(44)

Eine Prostatitis, benigne Prostatahyperplasie und das Prostatakarzinom sind potenzielle Differentialdiagnosen für einen erhöhten PSA-Wert. Diese Krankheitsbilder verursachen, dass die Zellgrenzen einfacher zu umgehen sind und das PSA gelangt somit schneller in den Blutkreislauf.(45)

Die PSA-Messung kann durch Manipulation der prostatistischen Harnröhre, beziehungsweise der Prostata durch einen Katheter, Massagen, Biopsien, Zystoskopien

oder Eingriffen, wie einer TUR-P beeinflusst werden. Zudem wird durch Geschlechtsverkehr, Ejakulation oder einer DRU das Ergebnis der PSA-Testung verändert, wobei sich hierbei der Wert innerhalb von ein paar Stunden bis zu einem Tag wieder normalisiert.(46)

Im Rahmen der Früherkennung wird derzeit empfohlen, Männer ab 50 jährlich zu untersuchen. Dies darf jedoch erst nach erfolgter Aufklärung über Vor- und Nachteile erfolgen. In der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSCP), in der um die 162 000 Männer eingeschlossen wurden, wurde herausgefunden, dass nach 13 Jahren Follow-up die spezifische Mortalität um ein Fünftel sank. Jedoch mussten 781 Männer (number needed to screen– NNS) untersucht werden, um 27 tatsächliche PCa Diagnosen zu bekommen (number needed to treat– NNT), von denen ein einziger karzinombezogener Todesfall abgewendet werden konnte. Nach den ersten Follow-ups nach 9 und 11 Jahren waren die Verhältnisse von NNS zu NNT noch größer. 1410 zu 48 nach 9 Jahren und 979 zu 35 nach 11 Jahren. (47, 48)

Die Anzahl jener Patienten, die mit der Diagnose „Prostatakarzinom“ leben und entweder unter den psychischen Folgen oder den (Neben-)Wirkungen der Karzinombehandlung, trotz des fraglichen tatsächlichen Nutzens dieser, leiden, liegt in einem sehr hohen Bereich. Unter Überdiagnose wird das Phänomen beschrieben, wenn eine "Krankheit" diagnostiziert wird, die ohne eine Untersuchung nicht erkannt worden wäre und die keine erkennbaren Symptome oder sogar den Tod während der erwarteten Lebenszeit einer Person verursacht hätte.(49) Die PSA-Testung kann einen Vorteil bieten, der Nutzen dieser sollte jedoch individuell evaluiert werden.

An der Universitätsklinik für Urologie Graz hält man sich bezüglich des PSA an die Werte der Studie von Oesterling et al., wo der PSA-Wert mit dem Alter und dem Prostatavolumen, welches wiederum altersabhängig ist, in Relation gesetzt wird. Die Referenzwerte setzen sich in den Altersgruppen wie folgt zusammen: für 40-49-jährige bis zu 2.5 ng/ml; für 50-59-jährige bis zu 3.5 ng/ml; für 60-69-jährige bis zu 4.5 ng/ml und für 70-79-jährige bis zu 6.5 ng/ml.(50)

In den Guidelines der European Association of Urology wird das Screening Patienten mit einer Lebenserwartung von unter 15 Jahren nicht empfohlen. Zur Früherkennung wird grundsätzlich allen Männern ab 50 Jahren, familiär risikobehafteten sowie afrikanischen Männern ab 45 Jahren und bekannten BRCA2 Mutationsträgern ab 40 Jahren geraten. Sollte der Wert zwischen 3 und 10ng/ml liegen, der Patient asymptomatisch und die DRU ebenfalls unauffällig sein, so kann entweder ein multiparametrische Magnetresonanztomografie (mpMRT) oder eine von der Prävalenz in der jeweiligen Bevölkerung abhängige Risikostratifizierung durchgeführt werden, bevor die Indikation zur Biopsie gestellt wird. Durch eine wiederholte PSA-Testung konnten in der STHLM3-Studie 16,8 % der Männer einer Biopsie entgehen, während bei 5,4 % ein ISUP > 1 nicht entdeckt wurde.(47)

Wenn die Werte im altersabhängigen Referenzbereich liegen, wird eine jährliche Untersuchung nicht empfohlen. Basierend auf Ergebnissen der Studie von Lilja et al. wird empfohlen, PSA-Bestimmungen nicht jährlich durchzuführen, da dies im Allgemeinen möglicherweise nicht sinnvoll ist. Die Ergebnisse zeigen, dass die Anzahl jener Patienten, die einen anfänglichen PSA-Wert von <2 ng/ml haben und deren Wert innerhalb von zwei Jahren auf >4,1 ng/ml ansteigt und somit eine Biopsie empfohlen wird, zwischen 0,0 % und 4,0 % liegt.(51)

Das Prostata-spezifische Antigen kann frei oder als Komplex unter anderem mit  $\alpha$ 2-Makroglobulin oder  $\alpha$ 1-Antitrypsin vorliegen. In den meisten Fällen wird der Gesamt-PSA-Wert gemessen, es besteht aber auch die Möglichkeit den Quotienten aus dem Gesamtwert und dem freien PSA (fPSA/tPSA) zu bestimmen. Bei Patienten mit einem PCa liegt das PSA in einer geringeren Menge als Komplex vor als bei gesunden Patienten. Grund dafür sind die gestörte Drüsenarchitektur sowie die basale Anlagerung der Zellen, wodurch es zu einem vereinfachten Durchtritt des Enzyms in den Blutkreislauf kommen kann. Im Gegensatz dazu ist bei einer BPH mehr inaktives PSA im Blut zu messen und somit ist der Quotient höher als bei einem PCa.(43, 52)

Bei der fPSA/tPSA – Ratio kommt es stark auf die Messgenauigkeit an und somit kann das Ergebnis leicht verfälscht werden. Mit dem mpMRT wird dieser Quotient zunehmend unwichtiger.(47)

Die PSA-Density, also die Dichte, setzt den gemessenen PSA-Wert mit der Größe der Prostata in Relation, was vor allem bei kleinen Prostatae relevant ist. Der Wert ist direkt proportional zur ISUP-Graduierung und wird im MRT-Pfad, durch die genaue Volumenbestimmung, standardmäßig ermittelt. Ebenso besteht die Option, die PSA-Velocity zu bestimmen. Hierbei wird über einen bestimmten Zeitraum die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit gemessen. Je steiler der Anstieg der Kurve, desto höher das Risiko eines Karzinoms.(51, 53)

#### **1.2.4.2 Digital-Rektale Untersuchung**

Bei der DRU wird die Prostata und das umliegende Gewebe mit dem Fingerling getastet. Der Patient liegt hierbei in Linksseitlage, Knie-Ellbogen-Lage oder der Steinschnittlage und sollte zuvor die Harnblase entleert haben. Nach der Inspektion des Anus und Einführen des Fingers kann in 7-8 cm Tiefe an der Rektumvorderwand die Prostata getastet werden. Überprüft werden die Größe, Konsistenz, Verschieblichkeit und die Abgrenzbarkeit zu umliegenden Strukturen. Ein PCa fühlt sich derb und hart an und die Schleimhaut ist ab einem lokal fortgeschrittenen Stadium schlecht verschieblich.(54)

Unter anderem in einem Unterarm der PLCO-Studie konnte herausgefunden werden, dass in 15,4 % der Fälle ein PCa durch eine auffällige DRU erkannt werden konnte. Die DRU ist stark erfahrungsabhängig, weshalb es zu möglichen Fehlinterpretationen des Tastbefundes kommen kann. Eine gemeinsame Screening Strategie, bestehend aus der DRU und der PSA-Wert Bestimmung wird in den EAU empfohlen. So haben Patienten mit auffälliger DRU zeitgleich in 69,0 % der Fälle einen erhöhten PSA-Wert. In den S3 Leitlinien gibt man sich zurückhaltender und empfiehlt die DRU abgestuft.(47, 51, 55-57) Die weitere Bedeutung der DRU wird im betreffenden Kapitel (Staging) erläutert.

### 1.2.4.3 MRT

Wenn ein positiver Tastbefund und/oder ein erhöhter PSA-Wert vorliegt, wird ein multiparametrisches MRT der Prostata (mpMRT) empfohlen. Die Magnetresonanztomografie, welche vor einer gezielten Biopsie gemacht wird, ist gleichwertig mit einer alleinigen systematischen Biopsie bei klinisch signifikanten Karzinomen mit ISUP > 2. Sie verhindert zudem auch überflüssige invasive Biopsien bei klinisch insignifikanten PCa. Bei ISUP Grad 1 kommt es bei der mpMRT jedoch zu verringerten Funden eines PCa. Vor allem bei potentiellen Rezidiven und u.a. nach Strahlentherapie kann mittels mpMRT sehr gut zwischen karzinomatösem und gesundem Gewebe differenziert werden.(58, 59)

Für eine mpMRT-Untersuchung sollte der Gesamt-PSA-Wert und, wenn vorhanden, ebenso eine Verlaufsgeschichte des Prostataspezifischen Antigens vorliegen. Anhand des im MRT gemessenen Volumens der Prostata kann die PSA-Dichte berechnet werden. Werden Medikamente eingenommen, welche den PSA-Wert beeinflussen, muss dies bekannt sein. 5- $\alpha$ -Reduktasehemmer führen zu einer Schrumpfung der Transitionszone und peripheren Zone, was bei der Befundung berücksichtigt werden muss. Auch durch eine antihormonelle Therapie ist eine Reduktion des Prostatavolumens zu erwarten. Wurde noch keine Biopsie oder ein anderer Eingriff der Prostata (u.a. TUR-P) vorgenommen, kann das MRT jederzeit durchgeführt werden. Nach einer Manipulation an der Drüse sollte ein Zeitfenster von zumindest 6 Wochen abgewartet werden, um vorübergehende Veränderungen abzuwarten. Vor der Untersuchung sollte der Enddarm sowie die Harnblase entleert sein, um Artefakte zu minimieren. Ebenso wird die Gabe eines Spasmolytikums (Butylscopolamin) empfohlen.(60-62)

Durch die jeweilige MR-Sequenz, im mpMRT der Prostata vor allem die T2w, DWI und DCE gewichtete, wird vor allem auf Morphologie, Zelldichte und Durchblutung geachtet. Beim biparametrischen MRT (bpMRT) wird der Fokus mehr auf qualitativ hochwertige T2- und DWI-Sequenzen gelegt – auf DCE wird verzichtet. Dies bedeutet eine leichtere Befundung für Ungeübtere sowie eine günstigere und zeiteffizientere Methode, was bei zunehmender Inzidenz nicht vernachlässigt werden sollte. Jedoch wird hierbei ohne die dritte DCE-Sequenz gearbeitet, was zu einer

suboptimalen DWI führen kann. Ebenfalls ist mit einer Erhöhung der Einteilung in PI-RADS 3 (s.u.) zu rechnen.(63, 64)

Anhand der oben genannten Merkmale und abhängig von dem Radiologen/ der Radiologin kann so ein Befund erstellt und nach dem „Prostate Imaging and Reporting System 2.1“ (PI-RADS) kategorisiert werden. (65) PI-RADS, nach dem Vorbild von BI-RADS (Standardisierung der Befundung von Mammografien) geht aus einer Zusammenarbeit zwischen dem American College of Radiology (ACR), der European Society of Uroradiology (ESUR) und der AdMetech Foundation hervor und versucht einen weltweiten qualitativ hochwertigen Standard bei der Befundung von mpMRTs zu erschaffen.(66)

Mittels PI-RADS 2.1 kann anhand der aufgenommenen Bilder der Befund in eine der 5 Kategorien eingeteilt werden:(63)

- PI-RADS 1: sehr geringe Wahrscheinlichkeit eines klinisch signifikanten Karzinoms
- PI-RADS 2: geringe Wahrscheinlichkeit
- PI-RADS 3: mittlere Wahrscheinlichkeit (unklarerer/mehrdeutiger Befund)
- PI-RADS 4: hohe Wahrscheinlichkeit eines klinisch signifikanten Karzinoms
- PI-RADS 5: sehr hohe Wahrscheinlichkeit eines klinisch signifikanten Karzinoms

Bei PI-RADS 4-5 wird eine Biopsie ehest bald empfohlen. Bei PI-RADS 3 und einer PSA-Dichte von  $>0,1$  wird in den EAU ebenso zu einer Biopsie geraten. Unter  $0,1$  und PI-RADS 3 beziehungsweise über  $0,2$  und PI-RADS 1-2 sollte eine Biopsie abgewogen werden.(47)

#### **1.2.4.4 Die Prostata-Biopsie**

Eine Biopsie der Prostata wird derzeit nach einem verdächtigen PSA-Anstieg, einem PSA-Wert von  $>4\text{ng/ml}$ , bei erstmaliger Messung nach Ausschluss anderweitiger Erklärungen für einen erhöhten Wert oder einer auffälligen DRU von der Deutschen Gesellschaft für Urologie empfohlen.(51)

Nach einer Durchführung eines mpMRT können laut der EAU zwei Wege eingeschlagen werden. Einerseits kann, wenn eine zuvor unterzogene MRT-Untersuchung positiv (v.a. PI-RADS  $\geq 3$ ) ausgefallen ist, eine kombinierte systemische und zielgerichtete Biopsie darauffolgend durchgeführt werden. Nach einem negativen Befund wird eine reine systemische Biopsie empfohlen. Andererseits kann beim reinen „MRT-Weg“ nach einem positiven Befund eine MRT-zielgerichtete Biopsie erfolgen und bei einem negativen Befund keine Biopsie.(47)

Standard ist derzeit die ultraschallgestützte systemische Biopsie oder die MRT-basierte Biopsie, hierbei meist die Fusionsbiopsie, das heißt die zielgerichtete Punktion durch eine Kombination der Sonografie und einem vorliegenden MRT-Bild der Prostata.(51)

Die Biopsie kann perineal, transrektal oder selten transgluteal durchgeführt werden, wobei grundsätzlich der perineale Zugang aufgrund des geringeren Infektionsrisikos, je nach Möglichkeit, empfohlen wird. Eine Antibiotikagabe wird beim transrektalen Zugang empfohlen, beim perinealen Verfahren ist man mit der Antibiose zurückhaltender.(47, 67)

Vor der Biopsie wird beim transrektalen Zugang eine periprostatiche Blockade mit 10ml von 2% Lidocain vom Apex bis zur Basis der Prostata verabreicht. Ebenso kann ein betäubendes Gleitmittel verwendet werden. Beim oftmals als schmerzhafter empfundenem perinealen Zugang wird vor dem Eingriff eine Injektion in die perineale Haut sowie in die Subkutis im Bereich vor dem Anus 20ml von 0,5% Bupivacain mit Adrenalin (1:200,000) empfohlen. Darauffolgend kommt ebenso die periprostatiche Nervenblockade.(68, 69)

Komplikationen und Nebenwirkungen der Prostata Biopsie sind vor allem Hämaturie, rektale Blutungen und perinealer und hypogastrischer Schmerz auf. Selten (>7,0%) treten, erhöhte Temperatur und Fieber und Übelkeit und Erbrechen auf.(70)

Die Prostata Biopsie kann einerseits systemisch erfolgen, wobei bilateral jeweils 6 Proben von Apex zu Basis und so weit lateral und posterior wie möglich entnommen werden. Konnten aufgrund einer DRU oder einem bildgebenden Verfahren eine Lä-

sion ausfindig gemacht werden, so sollen in diesem Areal extra Stanzproben entnommen werden. In den EAU-Guidelines werden bei der systemischen Biopsie zumindest 8 in kleineren Prostatae unter 30 cm<sup>3</sup>, bei größeren 10-12 Stanzproben empfohlen. Sollte die Biopsie negativ ausfallen, so wird zunächst eine erneutes mpMRT als Kontrolle angeboten.(47, 71, 72)

Zum anderen bietet die Fusionsbiopsie eine Möglichkeit, zielgerichtet zuvor entdeckte Läsionen zu punktieren, indem das MRT-Bild mit den Bewegungen des Ultraschalls verknüpft und 3-D Bilder generiert werden. Das auffällige Areal wird so leichter detektiert und mit der Stanze getroffen. Andere Methoden der Fusionsbiopsie sind die MRT-inbore-Biopsie, bei der direkt in der MRT-Röhre biopsiert wird. Zudem gibt es die kognitive Fusion, bei der mit Ultraschall und dem zuvor gesichteten MRT-Bild gearbeitet wird.(62, 73)

Die allgemeine Detektionsrate eines Karzinoms ist bei der Standard-Biopsie höher (57,7 % vs. 54,0 %), bei der Detektionsrate der klinisch signifikanten Prostatakarzinome liegt die MRT-gestützte Fusionsbiopsie der systemischen Biopsie jedoch voran (24,7 % vs. 30,8 %). Das bedeutet, dass einerseits eine Überdiagnostik von klinisch nicht relevanten Karzinomen vor allem bei der systemischen Biopsie stattfindet, jedoch auch klinisch signifikante Malignome bei der Durchführung beider Optionen übersehen werden. Somit wird in der klinischen Praxis eine Kombination der Fusionsbiopsie und der systemischen Biopsie empfohlen.(74, 75)

Bei einer Saturationsbiopsie werden nach einer meist vorangegangenen systemischen Biopsie eine erneute Entnahme von Gewebe mittels Stanzzylinder durchgeführt, jedoch mit bis zu 45 Stanzen – im Mittel sind es um die 23 Proben, jedoch immer über 20. Vor allem nach beständigen auffälligen PSA-Werten, jedoch negativer initialer Biopsie, wird diese umfangreichere Biopsiemethode durchgeführt. Sie wird verwendet, um eine größtmögliche PCa-Detektionsrate zu erzielen.(76)

Die Methode hat jedoch auch Einschränkungen. So ist nach wie vor nicht klar, ob und inwiefern sich an weiteren Parametern, wie dem PSA-Wert oder der DRU gehalten werden sollte, um die Anzahl an Stanzen zu eruieren. Weiters wird davon ausgegangen, dass bei einem größeren Prostatavolumen mehr Stanzen zu einem

höheren Fund-Erfolg führen, jedoch wird hierbei oftmals missachtet, dass die meisten Karzinome in der Peripherzone liegen und nicht in der, durch die BPH vergrößerten, Transitionszone. Die periphere Zone kann durch das Größenwachstum verdrängt werden. Nicht außer Acht gelassen werden sollte auch, dass durch mehr Funde eine höhere Anzahl an klinisch insignifikanten PCa detektiert werden und somit das Risiko auf Überdiagnose und folglich einer Überbehandlung steigert. In den EAU-Guidelines wird die Saturationsbiopsie nur mehr bedingt empfohlen und nicht routinemäßig. Die Chance ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom nach dem regulierten heutzutage standardisierten mpMRT-Weg und negativer Biopsie zu übersehen, ist sehr gering.(47, 76, 77)

### **1.2.5 Staging**

Bei Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata wird auf das TNM-System zurückgegriffen. Dieses System enthält Regeln zum Staging und der Klassifikation beinahe aller Tumore, um ungefähre Prognosen zu stellen, in der Klinik bei der Planung der Behandlung zu unterstützen und den zentrumsübergreifenden Austausch von Informationen und Forschung zu erleichtern. Nachdem ein Karzinom histologisch bestätigt wurde, kann dieses kategorisiert werden. Man unterscheidet die klinische Klassifikation (cTNM), welche aufgrund von klinischen Untersuchungen, wie u.a. Endoskopien oder bildgebenden Verfahren entstehen. Dem gegenüber steht die pathologische Klassifikation (pTNM), die postoperativ mittels des Gewebes für prognostische Zwecke und vor allem die adjuvante Therapieentscheidung wichtig ist.(78)

Das T steht für den Primärtumor, das N für lokoregionäre Lymphknotenmetastasen und das M für Fernmetastasen. Innerhalb dieser Kategorien gibt es weitere Unterpunkte, wie hier zu sehen ist:(78)

## **TNM-System: Prostatakarzinom**

### **T – Primärtumor**

- TX – Primärtumor nicht auffindbar
- T0 – Kein Hinweis auf einen Primärtumor
- T1 – Klinisch insignifikanter nicht tastbarer Tumor
  - T1a – zufällig gefundener Tumor in 5% oder weniger des Resektats
  - T1b – zufällig gefundener Tumor in 5% oder mehr des Resektats
  - T1c – Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
- T2 – auf Prostata begrenzter Tumor<sup>1</sup>
  - T2a – Tumor in Hälfte eines Lappens oder weniger
  - T2b – Tumor in mehr als der Hälfte eines Lappens
  - T2c – Tumor in beiden Lappen
- T3 – Tumor durchbricht die Kapsel
  - T3a – ein - oder beidseitige extraprostatische Infiltration
  - T3b – Tumor breitet sich in Samenblase(n) aus
- T4 – Tumor ist fixiert oder infiltriert andere Strukturen als Samenblasen, wie u.a. Rektum oder Sphinkter externus, und/oder M. levator ani

*<sup>1</sup>In den Apex oder die Kapsel reichende Invasion, aber nicht darüber hinaus, wird als T2 deklariert.*

*Die Definitionen der pT1-Kategorie existieren nicht, da diese nicht existieren.*

### **N – Regionäre Lymphknoten**

- NX – Regionäre LKs nicht beurteilbar
- N0 – Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 – Regionäre Lymphknotenmetastasen

### **M – Fernmetastasen**

- M0 – Keine Fernmetastasen
- M1 – Fernmetastasen
  - M1a – Nichtregionäre Lymphknoten
  - M1b – Knochen
  - M1c – Andere Lokalisationen

*Bei mehr als einer Lokalisation, wird die höchste Kategorie benutzt.*

**Abbildung 2: TNM-Klassifikation des PCa gemäß der UICC in TNM Klassifikation Maligner Tumoren (Wittstein)(78)**

Das T-Stadium wird beim PCa mittels DRU ermittelt, wobei das mpMRT hierbei helfen kann, was jedoch extra erwähnt werden sollte. Zum Nachweis von regionalen Lymphknotenmetastasen, das heißt LKs im Bereich des kleinen Beckens kaudal der Aufteilung der Aa. Iliacae communes, wird in der N-Kategorie vor allem das PSMA-PET empfohlen, das genauer als MRT und Cholin-CT ist, jedoch Lymphknoten unter 5mm durch die fehlende Auflösung unentdeckt bleiben könnten. Deshalb

sollte bei Verdacht auf ein N+ Stadium eine erweiterte pelvine Lymphknotendissektion (PLND) erfolgen. Bei der Vermutung, dass Metastasen vorhanden sind, wird im Rahmen der M-Klassifikation zu einem PSMA-PET; Cholin-CT und einem Ganzkörper-MRT geraten.(51, 79)

Beim Staging halten sich alle gängigen Leitlinien für das Prostatakarzinom an die Empfehlung der UICC. Hierbei fallen in Stadium I alle Tumoren bis T2a, in Stadium II Tumoren bis T2b, in Stadium III Tumoren bis T3 und in Stadium IV T4 oder alle T1 mit einem M1 oder darüber und einem N1 oder darüber. Ein lokal begrenztes Tumorstadium entspricht dem folgend T1 oder T2, N0, M0, ein lokal fortgeschrittenes T3 oder T4, N0, M0 und ein fortgeschrittenes PCa beinhaltet jedes T und N1 und/oder M1.(78)

Derzeit richten sich die prognostischen Faktoren vor allem nach dem Gleason Score, die chirurgischen Resektionsränder und die UICC beziehungsweise pTNM-Klassifikation. Dem folgend müssen auch individuelle Faktoren, wie Komorbiditäten, Alter des Patienten und der prozentuelle Anteil tumorbefallenem Gewebe in den Biopsien berücksichtigt werden.(78, 80)

### **1.2.6 Risikostratifizierung**

Risikostratifizierung ermöglicht es, die richtige Behandlung für eine Subgruppe an Patienten einzuleiten, wofür Fragebögen/Normogramme herangezogen und ausgewertet werden.(81)

Nach d'Amico kann für lokal begrenzte Karzinome eine Risikostratifizierung für ein Auftreten von Rezidiven sowie die tumorspezifische Sterblichkeit mit folgenden Faktoren erstellt werden:(51, 82)

- Niedriges Risiko für cT1 oder cT2a, PSA-Wert  $\leq 10\text{ng/ml}$ , Gleason Score 6
- Mittleres Risiko für cT2b, PSA-Wert  $<20\text{ng/ml}$ , Gleason Score 7
- Hohes Risiko für cT2c, PSA-Wert  $>20\text{ng/ml}$ , Gleason Score  $\geq 8$

Andere Normogramme, welche auch an unserer Klinik verwendet werden, sind unter anderem Briganti 2012 beziehungsweise 2018 oder MSKCC. Diese sind hilfreich bei einem PCa mittleren Risikos bei der Entscheidung für oder gegen eine Lymphadenektomie, wobei diese bei einem Ergebnis von über 5,0 % durchgeführt wird.(83)

### **1.2.7 Therapie**

Beim organbegrenzten Tumor kommen mehrere Therapieansätze in Betracht. Je nach Alter und Wunsch des Patienten sowie den jeweiligen Komorbiditäten können die Active Surveillance, eine radikale Prostatektomie, eine Bestrahlung oder Watchful Waiting in Frage kommen.(47)

#### **Active Surveillance**

Active Surveillance wird bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren und ausgewählten Kriterien, wie PSA  $< 10\text{ ng/mL}$ ,  $\leq \text{cT2a}$ , geringe Krankheitsausdehnung in der Bildgebung sowie in der Biopsie empfohlen. In der Biopsie sollte es  $\leq 3$  positive Stenzen geben, bei denen wiederum jeweils unter 50,0 % Karzinombeteiligung enthalten ist. Wenn bei den engmaschigen Kontrollen ein Progress entdeckt wird, kommt es zur Einleitung der kurativen Therapie.(47, 84)

In der ProtecT-Studie, welche sich auf das lokalisierte low beziehungsweise intermediate PCa fokussiert, zeigt sich, dass in der 15-jährigen Studiendauer eine aktive Therapie im Sinne einer Bestrahlung oder Prostatektomie keinen krebsspezifischen Überlebensvorteil gegenüber der Active Surveillance bietet. Bei Patienten in der aktiven Therapieschiene wurden jedoch signifikant weniger Metastasen oder ein lokaler Progress der Tumorzellen beschrieben. Weitere Überprüfungen nach 20 beziehungsweise 25 Jahren werden zeigen, ob dieser Vorteil auch über eine größere Zeitspanne erhalten bleibt. Anzumerken ist, dass 60,0 % der Studienteilnehmer im Arm mit der Active Surveillance die Studie abbrachen, um doch aktiv behandelt zu werden. Grund hierfür kann unter anderem die psychische Komponente sein. Wichtig zu erwähnen ist, dass in der Studie beim Monitoring mit einer Mischform zwischen Active Surveillance und Watchful Waiting gearbeitet wurde. Ein mpMRT wurde weder bei der Rekrutierung, während der Laufzeit, noch während des Follow-ups durchgeführt.(47, 85)

### **Watchful Waiting**

Beim Watchful Waiting (WW) wird der Krankheitsverlauf langfristig beobachtet. Beim Einsetzen von Symptomen werden diese gezielt behandelt. Es ein palliativer Therapieansatz. Zwei randomisiert kontrollierte Studien verglichen die radikale Prostatektomie (RP) mit WW, wo der Vorteil der RP erst nach über 10 Jahren zu tragen kam. In der PIVOT Studie wurde keine nennenswerte Überlegenheit der RP gefunden. Jedoch wurde eine höhere Sterblichkeit in der WW-Gruppe vermerkt. Anzumerken ist, dass im RP-Arm eine höhere Inkontinenzrate und ein höherer Anteil an Patienten mit erektiler Dysfunktion festgestellt wurde, was zu einem Rückgang der Lebensqualität führte. Männern mit einer Lebenserwartung von unter 10 Jahren und asymptomatischem, klinisch lokalisierten PCa sollte Watchful Waiting angeboten werden.(51, 86)

Beim klinisch lokalisierten Tumor gibt es die Therapieoptionen der Prostatektomie, der externen Strahlentherapie (EBRT) sowie der Brachytherapie.

## **Die Radikale Prostatektomie**

Vor der radikalen Prostatektomie soll der Patient mit einer genauen Aufklärung, Beckenbodenübungen und eventueller präoperativer Antibiose auf den Eingriff vorbereitet werden. Eine neoadjuvante Androgendeprivationstherapie (s.u.) wird in der klinischen Praxis nicht standardmäßig angeboten. Es bestehen die Möglichkeiten der offenen retropubischen, der laparoskopischen und der roboter-unterstützten (RARP) Operation. Im Jahr 2001 wurde die erste RARP durchgeführt in das da Vinci Chirurgie System eingebettet und verbindet die Vorteile der laparoskopischen RP mit verbesserten Begebenheiten für den Chirurgen/ der Chirurgin und der vereinfachten Möglichkeit der Rekonstruktion der vesiko-urethralen Anastomose. Sie ermöglicht eine verbesserte Sicht und präzisere Instrumentenbewegungen, was die Erhaltung von Nerven und damit die Funktionalität von Kontinenz und Potenz fördert. Zudem sind postoperative Komplikationen und Blutverluste geringer, was zu kürzeren Krankenhausaufenthalten führt. Diese Methode, welche sich immer weiter entwickelt, ist heute die bevorzugte minimal-invasive Methode. In Bezug auf das onkologische Outcome, die sexuelle Funktion und die Harninkontinenz schnitt keines der Verfahren signifikant besser als eines der anderen ab, weshalb keine der Techniken explizit empfohlen wird. Die Operation ist stark erfahrungsabhängig. Grundsätzlich werden bei der RP die Prostata samt der Samenblase entfernt und es wird eine Anastomose zwischen Harnblase und Harnröhre erzeugt. Zu den Risiken der Operation zählen eine Belastungsinkontinenz, bleibende erektile Dysfunktion, Blutverlust, eine Mastdarmverletzung und bei der offenen Operation innerhalb der nächsten drei Jahre das Bekommen einer inguinalen Hernie.(51, 87, 88)

## **Die Strahlentherapie**

Patienten, welche ein metastasiertes Karzinom mit geringem Volumen vorweisen, beziehungsweise jene bei denen das Karzinom in eine cN0-Kategorie fällt, kann eine EBRT in Kombination mit einer langfristigen Androgendeprivationstherapie (ADT) angeboten werden. Bei der EBRT gibt es die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) und die erweiterte Form dieser, die Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy (VMAT). Eine externe Strahlenquelle wird verwendet, um das PCa von außen mit 5x 1,8-2Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 74-80Gy zu bestrahlen, was in der Regel 33-39 Sitzungen bedeutet. Bei manchen Patienten kann

auch mit einer Hypofraktionierung mit 5x2,5-3,4Gy pro Woche gearbeitet werden. Dies bedeutet höhere Einzeldosen, dafür weniger Sitzungen. Mithilfe der bildgeführten Strahlentherapie (IGRT) kann die Toxizität gesenkt werden. Durch die Bestrahlung bewegt sich das Organ und mithilfe der IGRT können die Strahlenpunkte während der Sitzung angepasst werden.(47, 89)

Im Rahmen der Brachytherapie werden bei der „Low dose radiation“ (LDR) Seeds (Permanentimplantate) in die Prostata eingeführt, verbleiben dort und geben über Wochen bis Monate eine Dosis ab. Die Seeds beinhalten Jod-125 mit 145 Gy beziehungsweise Palladium-103 mit 125Gy. Die Monotherapie kann Patienten mit Niedrigrisiko-PCa oder Karzinomen mit mittlerem Risiko mit ISUP-Grad 1 angeboten werden. In Kombination mit der EBRT kann sie Patienten mit Karzinomen mit mittlerem Risiko mit ISUP Grad 2/3 oder Hochrisiko-Karzinomen empfohlen werden. Bei der HDR verbleiben die Seeds nur temporär in der Prostata und geben ihre Dosis innerhalb von Minuten ab. Hier wird mit Iridium-192 gearbeitet. Diese Form der Brachytherapie wird meist mit der EBRT kombiniert. Eine fraktionierte HDR Brachytherapie als Monotherapie kann Patienten mit niedrigem- bis mittlerem Risiko angeboten werden, jedoch ist zu erwähnen, dass diese Form bis dato nur in erfahrenen Zentren angeboten wird. Zu den Nebenwirkungen der Strahlentherapie zählen akut Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden, wie Diarrhö, imperativer Stuhldrang oder Proktitis sowie im Bereich des Urogenitaltrakts eine Zystitis, Dysurie oder Harnverhalt. Spätfolgen beinhalten unter anderem Schleimhautatrophie, Fibrosierung, Fistelbildung oder Blasenfunktionsstörungen und Potenzstörungen.(47, 90)

### **Die Behandlung des metastasierten PCa**

Beim metastasierten PCa unterscheidet man das hormonsensitive (mHSPC) und das androgenunabhängige beziehungsweise kastrationsresistente PCa (mCRPCa). Das mHSPC spricht in > 90 % der Fälle auf eine hormonelle Therapie an – das mCRPCa hingegen nicht beziehungsweise nicht ausreichend und wird mit einem Testosteronspiegel von <50ng/dl und zeitgleich Progress in der Bildgebung und/oder drei aufeinanderfolgenden PSA-Anstiegen im zumindest 7tägigen Abstand, PSA-Wert zumindest 50,0 % über dem niedrigsten individuellen PSA-Wert

und einem PSA-Wert von >2ng/dl definiert. Demzufolge ist der Testosteronspiegel niedrig, der Progress der Erkrankung schreitet jedoch voran.(51)

### **Die Therapie des mHSPC**

Bei der Androgendeprivation ist das Ziel, den Testosteron-Gehalt im Körper zu senken und ist beim mHSPC meist eine lebenslange Therapieoption. Beim lokalisierten Karzinom, welches mit einer EBRT behandelt wird, wird die ADT einen begrenzten Zeitraum, abhängig vom lokalen Fortschritt des PCa, eingesetzt. Mit nichtsteroidalen Androgenrezeptorantagonisten, GnRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten ist es möglich, eine medikamentös gesteuerte, reversible Kastration zu machen. Das Prinzip basiert hierbei auf der Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen Achse, wodurch weniger LH in den Blutkreislauf gelangt und es darauffolgend zur Hemmung der Testosteron Produktion kommt. Das Ziel ist, das Testosteron Level auf unter 50ng/dl zu senken. Nebenwirkungen dieser Therapieform sind unter anderem Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Osteoporose, Muskelabbau und Hitze-wallungen.(47, 91)

Die bilaterale Orchiektomie ist die irreversible, chirurgische Variante der ADT und wird kann beim mHSPC eingesetzt werden, jedoch findet diese Operation nur mehr selten statt, während sie früher üblicher war. Vor allem, wenn es Anzeichen auf eine Rückenmarkskompression oder Blasenentleerungsstörung gibt, kann diese Variante in Betracht gezogen werden, da das Kastration-Level sehr schnell – meist innerhalb der ersten 12 Stunden – erreicht wird. Ähnlich schnell wird der Testosteron Gehalt bei GnRH-Antagonisten gesenkt.(47)

Beim mHSPC wird die ADT mittels der Orchiektomie oder der lebenslänglichen medikamentösen Therapie durchgeführt und zusätzlich, nach Absprache mit dem Patienten, eine Kombinationstherapie in Form einer Chemotherapie mit Taxanen (zum Beispiel Docetaxel) oder Androgen Receptor Targeted Agents (ARTA), wie Apalutamid, Enzalutamid, Darolutamid oder Arbirateron erfolgen. Beim mHSPC ist der Androgen-Wert intrazellulär erhöht und eine erhöhte Expression von Androgen-Rezeptoren wurde beobachtet. Diese Erkenntnis hat zu einigen Neuheiten in der Therapie geführt, indem versucht wird, in die Androgen-Achse einzugreifen. Abirateron

Acetat hemmt das Enzym Steroid-17 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP17A1). Durch Hemmung der Synthese sinkt das intrazelluläre Level von Testosteron sowie anderen Androgenen. Beim kastrations-sensitiven PCa konnte mit Abirateron Acetat (mit Prednison in Kombination) mit der ADT und Docetaxel in einer Phase 3 Studie gute Ergebnisse in Bezug auf die Progressionsfreiheit und das Gesamtüberleben erzielt werden. Apalutomid, Darolutomid und Enzalutamid sind neuere nicht-steroidale Anti-Androgene mit sehr hoher Affinität. Sie blockieren, anders als frühere Anti-Androgene, den kompletten den Androgen-Rezeptor Transfer.(47, 92)

### **Die Therapie des mCRPCa**

Das mCRPCa kennzeichnet ein niedriger Testosteron-Spiegel mit steigendem PSA-Wert beziehungsweise Krankheitsprogression und zeigt sich sehr heterogen. Das nicht kurativ festgelegte Behandlungsschema beinhaltet die Beibehaltung des der Androgendeprivation. Neben der ADT kann eine Ligandentherapie mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 bei PSMA-(Prostata-spezifisches Membran-Antigen) positiven Patienten erfolgen. Hierbei binden  $\beta$ -Partikel an Zellen, die PSMA exprimieren, und werden danach direkt bestrahlt. Die FDA hat die Radiopharmazeutische Therapie bei der Behandlung von Patienten mit PSMA-positiven mCRPCa, welche zuvor mit einem taxanhaltigem Chemotherapeutikum und einem neuen „androgen receptor pathway inhibitor“ (ARPI), wie Abirateron behandelt wurden, zugelassen. Diese Therapie beruht auf der strahlenbedingten Abtötung von Zellen mittels Radionukleodiden. Bei Knochenmetastasen können zur Symptomlinderung EBRT, RANKL-Antikörper, Biphosphonate oder eine Radionucleoidtherapie angeboten werden.(47, 51, 89, 93)

### **Weitere Therapieoptionen**

Andere unterstützende Therapieoptionen sind unter anderem PARP Inhibitoren, welche Poly(ADP-ribose)-Polymerasen blockieren und vor allem bei Männern mit BRCA1/2 oder ATM u.a. Mutationen (bis zu 30,0 % der Patienten) in der PROfound-Studie zu einer signifikanten Verbesserung führten.(94)

Checkpoint-Inhibitoren, welche das Molekül CTLA4, PD-1 oder PD-L1 angreifen, sind bei Patienten mit einem fortgeschrittenen PCa in der Forschung. Bis jetzt wurde der PD-1 Inhibitor Pembrolizumab von der FDA, jedoch nicht von der EMA, zugelassen.(47)

### 1.3 Die benigne Prostatahyperplasie

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist eine sehr häufige urologische Erkrankung des Mannes. Unter der benignen Prostatahyperplasie wird eine pathologische Diagnose verstanden, bei der es zu einer gutartigen, oftmals knotigen Proliferation von Stroma und Drüsenzellen, vor allem in der Transitionalzone, kommt. Die Transitionalzone liegt neben der Periurethralzone, welche die Urethra umgibt. Das BPS ist die klinische Diagnose dazu. Die Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), das heißt das Auftreten von irritativen und obstruktiven Miktionsbeschwerden ist folglich das Syndrom, welches dann behandlungsbedürftig wird. Zu den obstruktiven Störungen zählen Restharnbildung, Harnverhalt oder abgeschwächter Harnstrahl bei verlängerter Miktionszeit. Bei den irritativen Störungen kommt es unter anderem zu Nykturie, Dysurie, Pollakisurie und imperativen Harndrang.(95)

Epidemiologisch tritt die BPH bei ungefähr 8,0 % der Männer im Alter von 31 bis 40 Jahren auf und steigert sich kontinuierlich – bei 90-jährigen haben um die 90,0 % der Männer eine BPH. Die Prävalenz des BPH liegt bei den 60-79-jährigen bei ungefähr 25,0 - 30,0 %.(96, 97)

Die Ätiologie der BPH ist nicht vollends geklärt. Zu den Theorien zählen genetische Faktoren, vermehrte Expression von Wachstumsfaktoren und vor allem eine zunehmende Dysbalance zwischen Östrogenen und Androgenen im Alter. Die 5 $\alpha$ -Reduktase Aktivität steigt zunehmend. Dies hat ein erhöhtes Dihydrotestosteron-Level (DHT) zur Folge, da es durch 5 $\alpha$ -Reduktase zur Umwandlung von Testosteron in das biologisch wirksamere DHT kommt und dadurch das Wachstum der Zellen in der Transitionszone gefördert wird.(98, 99)

In der Diagnostik wird standardmäßig auf den Internationalen Prostata-Symptom-Score (IPSS) zurückgegriffen. Dieser beinhaltet Fragen zur Miktionsqualität und Miktionsfrequenz und wird von den Patienten ausgefüllt. Zwischen 0 und 7 Punkten leiden die Patienten unter milden, zwischen 8 und 19 unter mäßigen und zwischen 20 und 35 Punkten unter ausgeprägten Symptomen.(100)

Im Rahmen der DRU tastet man bei der BPH eine prall-elastische, vergrößerte Prostata. Im Gegensatz dazu ist das PCa eher derb und hart. Labordiagnostisch werden die Nierenretentionswerte und Elektrolyte sowie der PSA-Wert abgenommen. Bei einem erhöhten PSA-Wert wird eine Abklärung, wie im betreffenden Kapitel „*Das Prostata-spezifische Antigen*“ beschrieben, durchgeführt. Durch die transabdominale oder transrektale Sonografie kann die Prostata volumetrisch ausgemessen werden. Als normale Größe wird eine Prostata von ungefähr 20ml angegeben. Ebenso wird der Restharn und eine eventuelle Harnstauung bestimmt. Zusätzlich können zudem eine Urowflowmetrie, bei der verlängerte Miktionszeiten festgestellt werden können und eine Urthrozystoskopie durchgeführt werden.(98)

### **1.3.1 Therapeutische Möglichkeiten des BPS**

Die Therapie der BPH gestaltet sich individuell nach Alter, Leidensdruck und Komorbiditäten des Patienten. Es gibt die Möglichkeit der Therapie mit Phytopharmaka, wie z.B. Brennesselwurzel, Kürbissamen oder Sägepalmenextrakt, welche bei milden Symptomen eingesetzt werden können. Hierbei ist es jedoch wichtig, die begrenzten Möglichkeiten zu anzuerkennen.(101)

Wirkstoffe, wie Terazosin, Doxazosin oder Tamsulosin, welche unter die Kategorie der  $\alpha$ 1-Blocker fallen, reduzieren die Sphinkteraktivität und relaxieren die glatte Muskulatur am Harnblasenhals und in der Prostata und erleichtern infolgedessen die Miktion. Die Umwandlung von Testosteron in DHT kann durch 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer beschränkt werden, wodurch es zur Reduktion des Prostatavolumens kommt. Diese Präparate werden bei Prostataavolumina von >40-50 ml gegeben. Nachteil der 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer ist der verzögerte Effekteintritt nach einigen Monaten. Zu beachten gilt, dass sich bei dieser Therapie der PSA-Wert halbiert. Eine Kombinationstherapie von  $\alpha$ 1-Rezeptorblocker und 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer scheint durch den kurzfristigen Effekt der Ersteren und den langfristigen Effekt der Zweiteren ebenso zielführend. Diese Therapie sollte laut S2e Leitlinien zumindest zwei Jahre durchgeführt werden, um das Progressionsrisiko der BPH zu senken. Ebenso eine Möglichkeit ist die Gabe von Muskarinrezeptorantagonisten, welche Wirkung

auf die Blasenspeichersymptomatik haben und ebenfalls in Kombination mit  $\alpha$ 1-Blocker gegeben werden können.(102, 103)

Invasiv eingegriffen werden muss bei akutem Harnverhalt mittels Katheter. Bei sehr alten Patienten mit einer Kontraindikation für eine Operation kann auch langfristig ein Dauerkatheter angelegt werden.(98)

### **Chirurgische Therapieoptionen**

Bei der BPH gibt es mittlerweile und immer wieder neue chirurgische Therapieoptionen.

#### **TUR-P**

Die transurethrale Elektroresektion der Prostata (TUR-P) stellt heutzutage nach wie vor den Goldstandard in der operativen Therapie der BPH, mit Prostatae von bis zu 80-100ml dar. Zunächst wird mittels eines die Urethra, prostatistische Harnröhre inklusiv der abzutragenden Prostata und der Blasenausgang sowie die Blase, die Ostitien der Ureter begutachtet. Danach wird das Resektoskop, also eine Kombination aus Elektroschlinge und Zystoskop gewechselt, in die Urethra gebracht und das Gewebe so gut wie möglich, unter ständiger Sicht und am Mittellappen beginnend bis zur chirurgischen Kapsel, welche am Rand zur peripheren Zone liegt, beseitigt. In Abbildung 3 sieht man den Aufbau im Operationssaal –das Resektoskop rechts unten sowie den Bildschirm in der Bildmitte. Die Spülflüssigkeit findet man neben dem Patienten, ebenso wie die Absaugbeutel (nicht am Bild).(104)



**Abbildung 3: Operationsaufbau TUR-P (L. Neuhold)**

Mit der Elektroschlinge kann das Gewebe abgetragen und ebenfalls Blutgefäße koaguliert werden. Nach und nach werden die Gewebestücke danach mittels Blasen-spritze aus der Harnblase herausgespült, mithilfe eines Siebs aufgefangen und histologischen Aufarbeitung weitergeschickt. Zum Abschluss der Operation wird, zur Prävention etwaiger Blutkoagel, ein 3-Wege-Spülkatheter eingebracht und dieser mit bis zu 60ml geblockt.(104)

Es stehen zwei Möglichkeiten zur Auswahl: die monopolare Elektroschlinge mit hypotoner Spüllösung oder die bipolare Elektroschlinge mit physiologischer Kochsalzlösung. Durch den Eingriff kommt zu einer Verkleinerung der Drüse und einer PSA-Senkung von 25-58%.(105)



**Abbildung 4: TUR-P mit Elektroschlinge (L. Neuhold)**

Zu den Komplikationen zählt unter anderem das TUR-Syndrom (<1,0 %), welches bei der elektrolytfreien Spüllösung und vor allem bei zu langer Operationszeit und/oder bei zu hohem Spülwasserdruck auftritt. Symptome sind dabei Müdigkeit, Hypervolämie mit Hyponatriämie und die Gefahr eines Lungen- oder Hirnödems. Die Einspülung von Flüssigkeit kommt ebenfalls bei der isotonen Spüllösung vor. Dabei kann es ebenfalls bis zu einer Rechtsherzbelastung kommen. Weitere Komplikationen sind Nachblutungen, Inkontinenz (im frühen Stadium 30,0 -40,0 %, später unter 0,5 % der Patienten) und die retrograde Ejakulation (53,0 -73,0 %), wobei diese bewusst in Kauf genommen wird, um eine Symptomlinderung zu schaffen.(98, 106, 107)

## **Offene Prostataadenomenukleation**

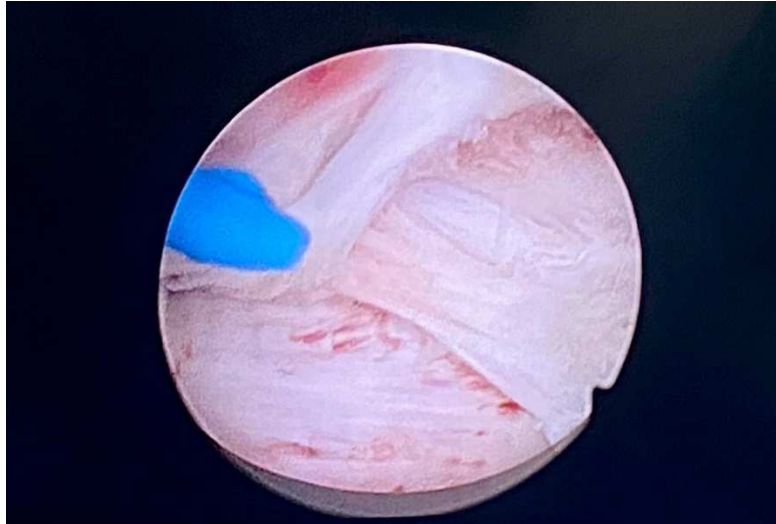
Die offene Prostataadenomenukleation wird nur mehr selten bei Volumina > 100ml durchgeführt. Hierbei gibt es den retropubisch-extravesikalen (nach Millin) und den retropubisch-transvesikalen (nach Freyer) Zugang. Komplikationen beziehungsweise Nachteile stellen vor allem hohe Nachblutungsraten und längere Krankenhausaufenthalte dar, dafür ist die reine Operationszeit zumeist kürzer und es können ebenso gleich Divertikel u.a. abgetragen werden.(98, 103)

## **HoLEP**

Die Holmium Laser Enuklation (HoLEP) als Alternative zur TUR-P simuliert die offene Adenomenukleation, wobei sich das Resektionsinstrument zwischen Prostatalappen und chirurgischer Kapsel befindet und diese voneinander trennt. Der Einsatz des Holmium:YAG Lasers hat sich über die letzten 20 Jahre stark weiter entwickelt. Begonnen mit der reinen Verdampfung des Gewebes, wird nun in Kombination mit der Morcellation in der Blase, der Laser für die Behandlung der BPH vor allem großvolumiger Prostatae eingesetzt. Vor der Operation sollten das Prostatavolumen sowie der PSA-Wert bekannt sein. Ebenfalls sollte der Harn auf Infektionen untersucht werden.(108)

Nach Lagerung in der Steinschnittlage wird die Urethra, wenn nötig, gedehnt, um nachfolgende Harnröhrenstrikturen zu vermeiden. Ein Resektoskop mit kontinuierlichem Fluss von physiologischer Kochsalzlösung und die Kamera werden eingeführt, um zuerst die anatomischen Begebenheiten zu studieren. Der gepulste Holmium-Laser wird meist mit einer Energie von 1,2-1,5 Joule betrieben – höhere Energie geht mit der vermehrten Gefahr der Gewebsverletzung einher. Die Enukleation wird, je nachdem ob notwendig, beim mittleren Lappen begonnen. Wenn der Mittellappen nicht stark hypertrophiert ist, wird zunächst der rechte Lappen vom Kapselboden mittels Laser in einer transversalen seitlichen Bewegung gelöst. Währenddessen wird das Endstück des Resektoskop dafür verwendet, das gelöste Gewebe hinaufzuhebeln. Es wird bis zum Dach des rechten Lappens gearbeitet und abpräpariert. Zum Schluss sollte der Lappen nur noch zum Teil am Blasen Hals hängen – diese Anhängsel sollten gelöst werden und das Adenom in die Blase gebracht wer-

den. Danach folgt der linke Lappen. Vor der Morcellation muss auf etwaige Blutungen geachtet werden. Erst danach wird das abgetrennte Gewebe morcelliert und abgesaugt. Zum Schluss wird ein Drei-Wege-Katheter gelegt.(109)



**Abbildung 5: Holium-Laser Enukektion (L. Neuhold)**

Eine initial gestartete Metaanalyse konnte keine aussagekräftigen Unterschiede in der kurzfristigen Wirksamkeit erheben. Andere Metaanalysen konnten jedoch einen Vorteil in der Kurzzeit-Wirksamkeit herausfinden. Langfristig schneiden die zwei Techniken in der Effektivität, in Bezug auf IPSS, QoL-Score, Restharnvolumen und maximalen Fluss, ähnlich ab. Bei der HoLEP ist im Vergleich zur TUR-P die Operationszeit länger, die Katheterzeit und die Zeit im Spital jedoch kürzer und in Bezug auf Infektionen und Urthrastrinkturen sind sich unterschiedliche Studien bis dato uneins.(105)

### **ThuLEP**

Eine andere Art der Laserenukektion stellt die Thuliumlaserenukektion (ThuLEP) der Prostata mit einem Thulium(Tm:YAG)-Laser dar, die jedoch seltener angewendet wird. Nachteil der ThuLEP sowie der HoLEP sind die anspruchsvollere Ausführung der Operation, welche mehr Übung benötigt.(110)

### **Green Light Laser**

Ein Green Light-, beziehungsweise Kaliumtitanylphosphat Laser, der zur Verdampfung (Vaporisation) des Gewebes führt, kann ebenso verwendet werden. Der Vorteil

dieses Lasers ist vor allem, dass auch bei Patienten, die unter einer Antikoagulationsbehandlung stehen, die Operation durch eine geringere Blutungsgefahr durchgeführt werden kann. Nachteil ist, dass kein Gewebe für die pathologische Untersuchung zur Verfügung steht.(100, 110)

### **Rezüm-Verfahren**

Zu den neueren Verfahren zählt das Rezüm-System. Hierbei wird das Gewebe mittels Mikroinjektionen von Wasserdampf nekrotisiert. Das Verfahren selbst dauert nur um die 10 Minuten und kann ambulant durchgeführt werden. Erste symptomatische Erleichterung erleben Patienten nach 3 Wochen, das Endergebnis wird ungefähr nach drei Monaten erreicht.(111)

### **Wasser Ablation**

Ebenso ist die Aquablation eine neuere Technik, bei der mittels eines Wasserstrahls das Prostatagewebe abgetragen wird und kann auch bei großvolumigen Prostatae eingesetzt werden. Zunächst wird hierbei eine chirurgische Landmarke mittels biplanaren transrektalen Ultraschalls getätigt. Manuell kann die angezeigte Landmarke noch bis zu 25 mm korrigiert beziehungsweise angepasst werden. Darauf folgt ein robotergestütztes System den eingestellten Wasserstrahl ab. Währenddessen kann das System die Flussrate anpassen, um die Eindringtiefe zu adjustieren und das Gewebe genau nach den eingestellten Grenzen zu entfernen. Die eingebauten Sicherheitsmechanismen schützen u.a. den Sphincter externus und sorgen für die richtige Ablationstiefe. Nach der Resektion wird für die Hämostase entweder die Blutstillung mittels Elektrokauter unterstützt oder ein Ballon Katheter für zwei Stunden eingelegt. Nachteil ist, dass kein Gewebe zur histologischen Untersuchung bleibt.(112-114)

In der prospektiven Water-I-Studie wurde die Wasser Ablation und die TUR-P in Bezug auf Sicherheit sowie Effizienz verglichen. Die Water-II-Studie schloss größere Prostatae mit einem Volumen von 80-150 ml ein. Die Gesamtdauer der Operationen verhielt sich ähnlich, jedoch war die reine Resektionszeit bei der Aquablation deutlich kürzer. Eine retrograde Ejakulation nach dem Eingriff, wurde bei 6,9 %

der Patienten nach Auqablation und bei 24,9 % der Patienten nach TUR-P verzeichnet. Auch beim IPSS-Score nach 6 Monaten schnitten die Gruppe mit Wasser Ablation besser ab.(115, 116)

# Material und Methoden

## 2.1 Patientengut

Mithilfe der zur Verfügung gestellten Informationen des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation wurden die Daten beziehungsweise OP-Berichte jener Patienten gesichtet, bei denen zwischen dem 01. Jänner 2022 und dem 31. Dezember 2023, demnach in der Zeitspanne von zwei Jahren, die Diagnosen Prostatahyperplasie, Prostataadenom oder Prostatakarzinom und/oder die Leistungen Transurethrale Resektion der Prostata, TUR-P und HoLEP vermerkt wurden. Die Suche ergab 795 Patienten, von denen 713 Patienten einen transurethralen Eingriff im Sinne einer TUR-P ( $n = 374$ ) beziehungsweise HoLEP ( $n = 339$ ) hatten und somit das Einschlusskriterium dieser Studie erfüllten. Von 795 Patienten wurden insgesamt 82 ausgeschlossen, darunter fielen transurethrale Eingriffe bei bereits bekanntem PCa sowie andere, im betreffenden Kapitel beschriebene, chirurgische Therapieverfahren zur Behandlung eines BPS.

## 2.2 Methodik

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten von MEDOCS, dem Kommunikations- und Informationsnetzwerk der KAGes sowie den darin befindlichen Krankenakten entnommen. Mithilfe von Microsoft® Excel wurden für diese Arbeit interessante Parameter dokumentiert. Neben dem Alter und dem OP-Datum sind das präoperative Prostatavolumen, der Gesamt-PSA-Wert, das klinische Stadium (cT), sowie Art des Eingriffs verzeichnet worden. Das Volumen wurde mittels transrektalen, transabdominalen oder, wenn vor der Operation zeitnah durchgeführt, mittels mpMRT ermittelt.

Wichtige postoperative Daten waren das Prostataresektatgewicht, das pathologische Stadium (pT) und, wenn  $pT \geq 1a$ , die Gleason Grade 1 und 2, den ISUP-Grad, den postoperativen PSA-Wert sowie, meist über den zuweisenden Facharzt/der zuweisenden Fachärztin eingeholte zusätzliche Informationen über den weiteren Behandlungsverlauf. Darunter fallen unter anderem die Durchführung von engmaschigeren PSA-Verlaufskontrollen, das mpMRT oder Biopsien. Auch das Behandlungsschema im Sinne von Active Surveillance, radikaler Prostatektomie oder anderer

Vorgehensweisen wurden, wenn nicht an der Universitätsklinik erfolgt, mittels telefonischer Anfragen bei den niedergelassenen Ärzten und Ärztinnen in Erfahrung gebracht.

Das jeweilige resezierte Prostatagewebe jedes Patienten wurde an das Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie der Universitätsklinik geschickt, gewogen, histopathologisch aufgearbeitet und entsprechend der Gradierung nach Gleason und ISUP eingeteilt, sobald Karzinomzellen in der Probe zu finden waren. Die Einteilung 1a, entsprechend  $<5,0\%$  Tumoranteil und 1b, für  $>5,0\%$  abnormaler Zellmasse des gesamten Probenmaterials für die Einteilung zum inzidentellen PCa wurden demzufolge pathologisch diagnostiziert und gesichert.

Die Ergebnisse, im Sinne der statistischen Datenauswertung, entstanden mithilfe von SPSS Statistics 28.0 (IBM Corporation®, Armonk, NY, USA), DATAtab und Microsoft® Excel. Die Wahrscheinlichkeit (p) wurde als signifikant mit einem Wert  $< 0,05$  angesehen.

## Ergebnisse

Von den 795 Patienten, welche sich im Zeitraum von 1. Jänner 2022 bis 31. Dezember 2023 an der Universitätsklinik für Urologie Graz einer TUR-P beziehungsweise HoLEP unterzogen haben, wurden insgesamt 713 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 78 Patienten, dementsprechend bei 10,9 %, wurde ein iPCa diagnostiziert.

Von der Gesamtkohorte ausgehend wurde bei 374 und somit bei etwas mehr als der Hälfte (52,3 %) der Patienten eine TUR-P durchgeführt. Von diesen 374 haben 38 und somit 10,1 % der Patienten die Diagnose eines iPCa erhalten. Bei den 339 durchgeführten HoLEPs wurden 40 positive Proben ermittelt. Dies entspricht 11,8% innerhalb dieser Gruppe. Bei den insgesamt 78 positiven – von der Gesamtkohorte ausgehenden – histopathologischen Präparaten wurden 51,3 % und somit ungefähr die Hälfte der positiven Proben nach der Durchführung einer HoLEP entdeckt.

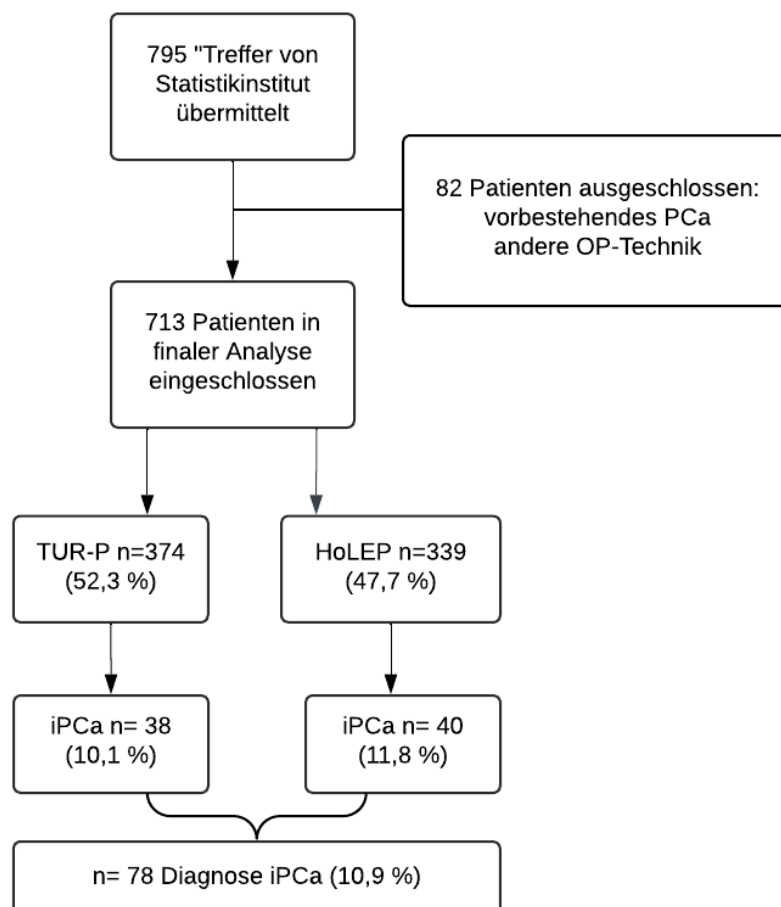


Abbildung 6: Flussdiagramm mit Studienablauf innerhalb der Kohorte

Im Mittel waren die Patienten bei der Operation 69,24 Jahre alt – der Jüngste war 46 und der Älteste 90 Jahre alt.

Die PSA-Werte vor der Operation betragen bei 651 vorhandenen Werten im Mittel 4,63 ng/ml (0,08 ng/ml - 52 ng/ml; SD = ± 5,44). Bei 677 vorhandenen Daten des präoperativen Prostatavolumens maß das Organ 70,38 2 cm<sup>3</sup> (10-300 cm<sup>3</sup>; SD = ± 37,7). Das Prostataresektatgewicht der Pathologie lag bei 713 Patienten vor. Im Durchschnitt wurden 33,2 g Prostatagewebe entfernt und untersucht (2 g - 296 g; SD = ± 27,8).

	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std. Abweichung</b>
<b>Alter bei OP</b>	713	46,00	90	69,2	8,2
<b>PSA präOP</b>	651	0,08	52	4,6	5,4
<b>Prostatavolumen präOP</b>	677	10,0	300	70,4	37,4
<b>Prostataresektatgewicht</b>	713	2,00	296	33,2	27,8

**Tabelle 1: Deskriptive Statistik Gesamtkohorte**

## Präoperative Biopsie

Innerhalb der Gesamtkohorte hatten 14,4 % der Patienten eine Biopsie vor der BPH-Operation. Präoperativ bedeutet in diesem Fall eine in den Befunden aufscheinende, vor der HoLEP oder TUR-P stattgefundene Biopsie. Der Abstand zur Operation wurde nicht erhoben.

Wie sich in Abbildung 7 erkennen lässt, hatten insgesamt 14,6 % (n= 93) der tumorfreien Kohorte eine Biopsie in ihrer Patientengeschichte. Davon hatten 59,1 % (n= 55) eine Standard-Biopsie und 40,9 % (n= 38) eine Fusionsbiopsie.

Innerhalb der iPCa Kohorte hatten 12,8 % (n= 10) der Patienten präoperativ eine Biopsie. Bei 7,7 % (n= 6) wurde eine Standard-Biopsie und bei 5,1 % (n= 4) eine Fusionsbiopsie durchgeführt.

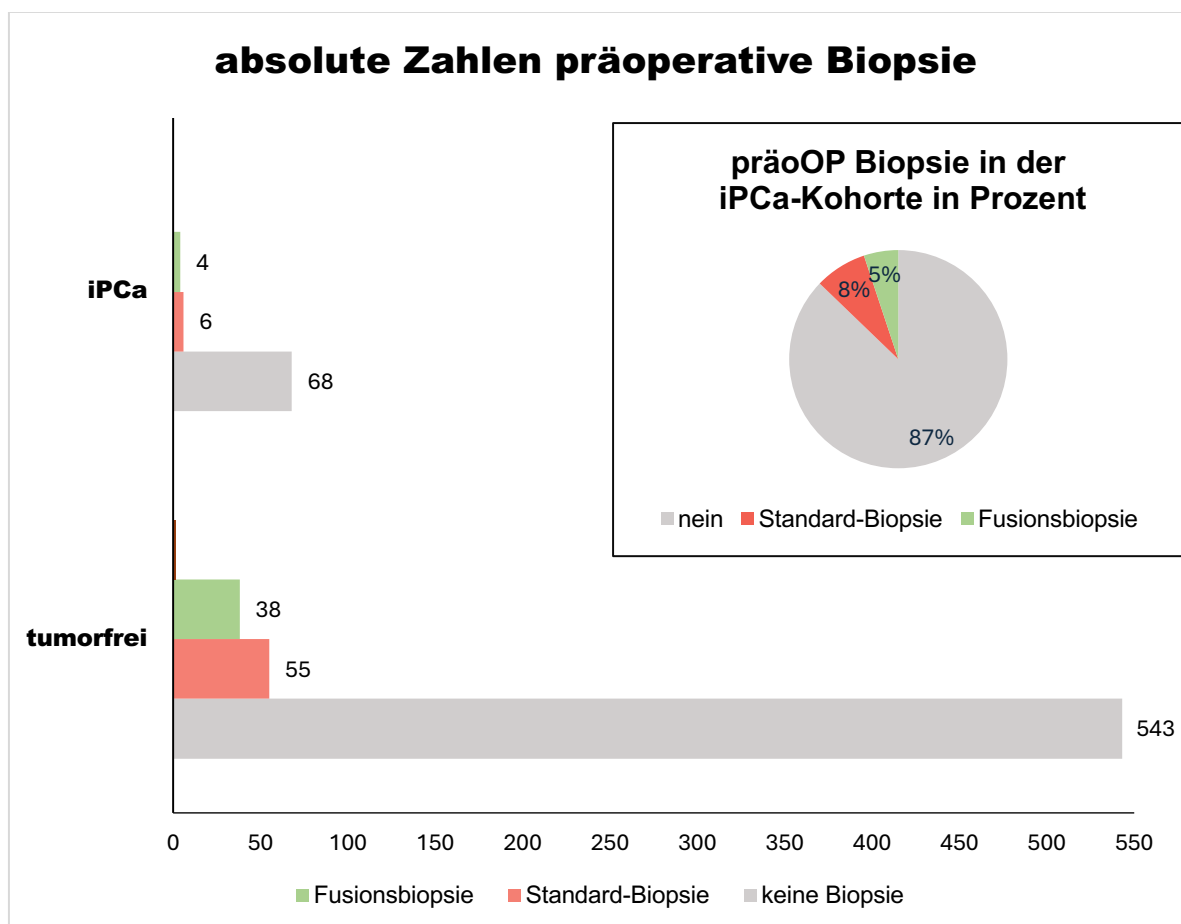


Abbildung 7: Präoperative Biopsie-Daten absolut und in der iPCa-Kohorte in %

Der Zusammenhang zwischen einer beziehungsweise keiner stattgefundenen Biopsie und einer iPCa Diagnose sowie Tumorfreiheit wurde getestet. Zwischen diesen Variablen gibt es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Der p-Wert von 0,67 liegt über dem Signifikanzniveau von 5,0 %. Ein Zusammenhang konnte nicht bewiesen werden.

	Wert	Freiheitsgrade	p-Wert	Fisher Exact (zweiseitig)	Fisher Exact (einseitig)
<b>Chi<sup>2</sup></b>	0,18	1	0,7	-	-
<b>Likelihood Ratio</b>	0,18	1	0,7	-	-
<b>Fisher Exact</b>	-	-	-	0,9	0,4
<b>Kontingenzkoeffizient Pearson</b>	0,02	-	-	-	-
<b>N</b>	713	-	-	-	-

**Tabelle 2: Zusammenhang Biopsie (ja/nein) und iPCa (ja/nein)**

Die Hypothese, dass die Art der Biopsieentnahme (Standard- oder Fusionsbiopsie) mit der darauffolgenden Diagnose eines iPCa in Zusammenhang stehend ist, kann in diesem Patientenkollektiv nicht beantwortet werden (siehe Tabelle 2). Innerhalb dieser Studienpopulation macht es keinen Unterschied, welche Art der Biopsie und ob überhaupt eine vor der Operation stattgefunden hat.

	Wert	Freiheitsgrade	p-Wert
<b>Chi<sup>2</sup></b>	0,2	2	0,9
<b>Likelihood Ratio</b>	0,2	2	0,9
<b>N</b>	713	-	-

**Tabelle 3: Zusammenhang Standard-/Fusionsbiopsie und iPCa (ja/nein)**

### Pathologisches Stadium der iPCa Kohorte

In der Gesamtkohorte hatten 9,0 % Stadium T1a und 1,9 % Stadium T1b.

Von den 78 iPCa Patienten fallen 82,1% unter das pathologische Stadium T1a und 17,9 % unter das Stadium T1b.

In Anblick des Gleason Scores entfielen beim häufigsten Differenzierungsmuster 85,9 % dem Grad 3, 10,8 % dem Grad 4 und nur 3,8 % dem Grad 5. Im Gegensatz dazu wurden beim zweithäufigsten Differenzierungsmuster 56,4 % dem Grad 3, 42,3 % dem Grad 4 und 1,3 % dem Grad 5 zugewiesen. Mit Abstand das häufigste Differenzierungsmuster war demnach Grad 3, in Summe fielen die meisten Proben unter den Gleason Score 3+3.

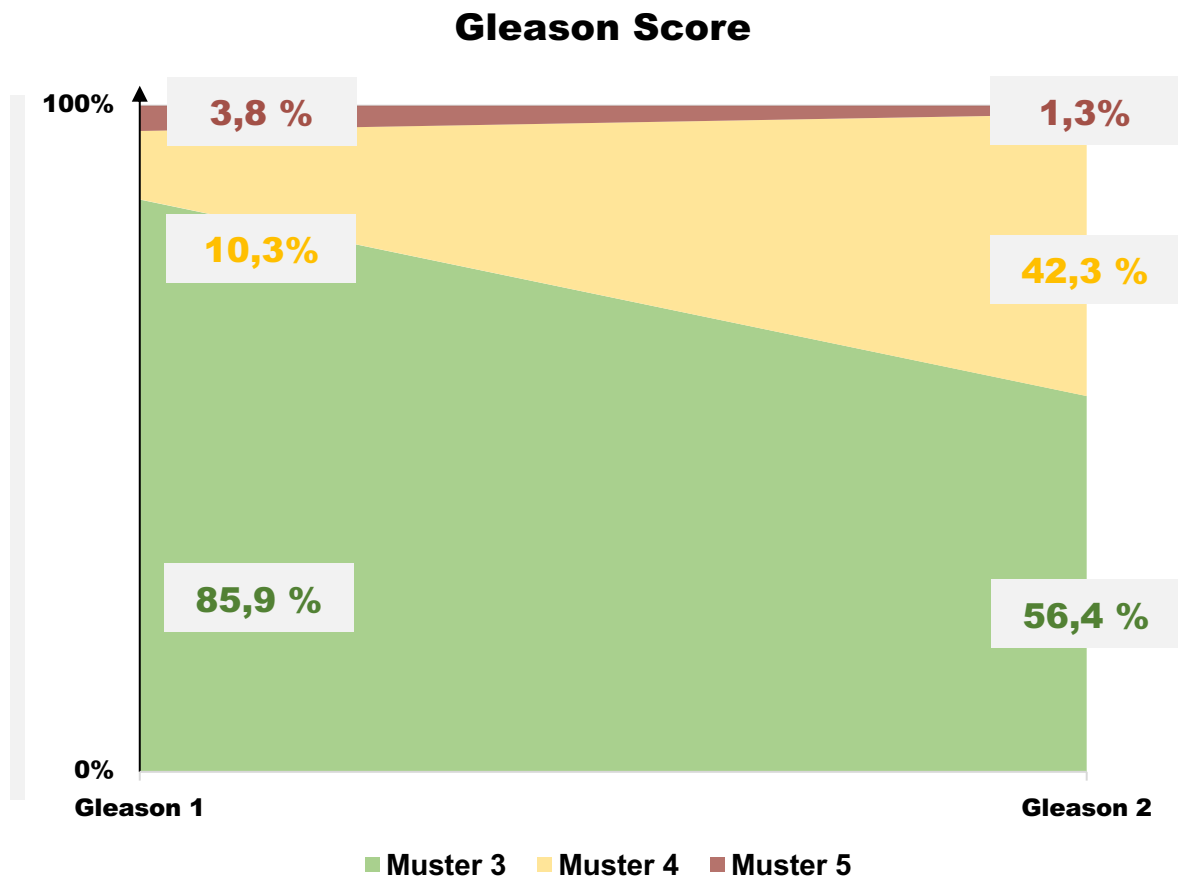


Abbildung 8: relative Anordnung der Differenzierungsmuster beim Gleason Score

Die Ergebnisse des Gleason Scores spiegeln sich infolge in der ISUP-Graduierung wider. Mit fast der Hälfte der 78 Proben, entsprechen 46,6 % dem ISUP Grad 1.

Etwas weniger entfallen dem ISUP Grad 2 mit 39,7 % der Proben. Mit großem Abstand können 9 % der Proben Grad 3, 1,3 % Grad 4 und 3,8 % dem ISUP Grad 5 zugeordnet. Letzteres ist vor allem wenigen Ausreißern zuzuschreiben.

Im Stadium T1b lag der Median des ISUP-Grades bei Grad 3 ( $M = 1,5$ ;  $SD = \pm 0,6$ ), während im Stadium T1a der Median des ISUP-Grades bei Grad 1 lag ( $M = 2,7$ ;  $SD = \pm 1,4$ ). Es gibt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der ISUP-Graduierung und dem T-Stadium ( $p = < 0,001$ ).

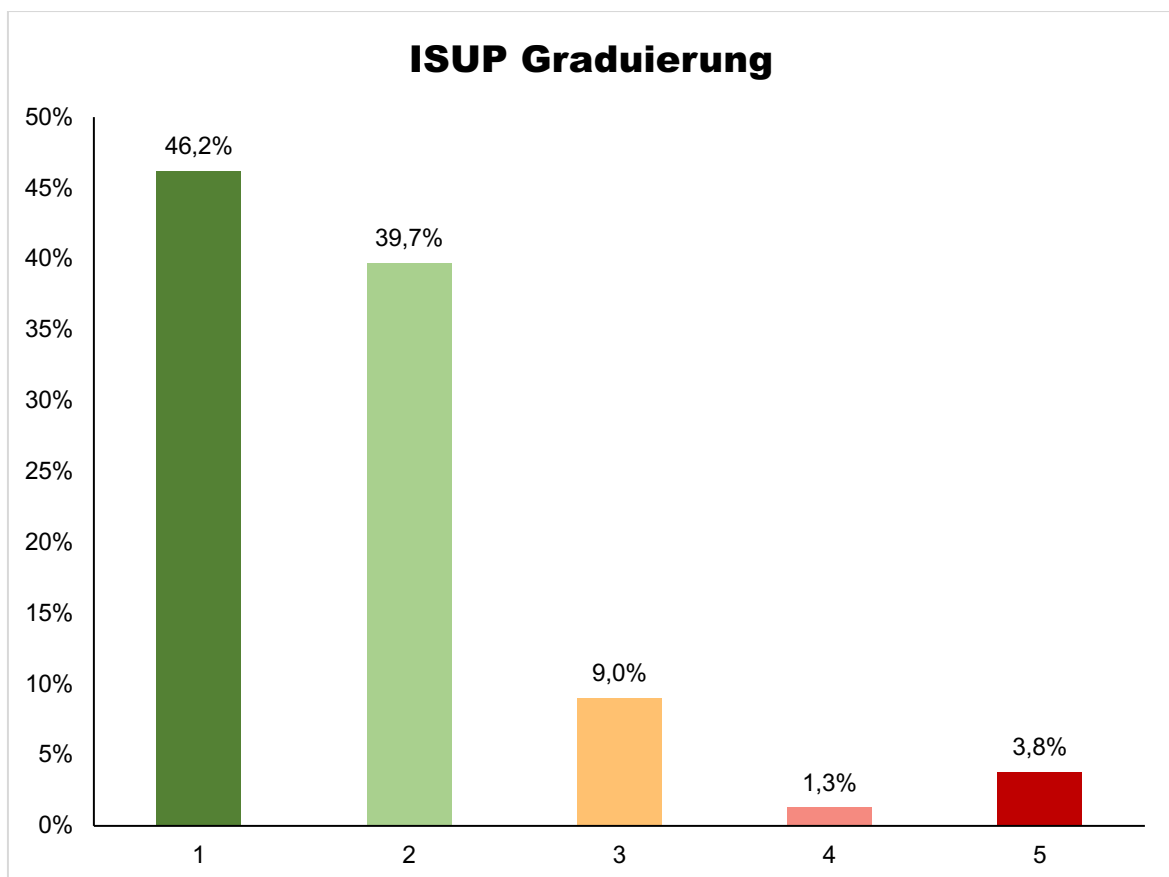
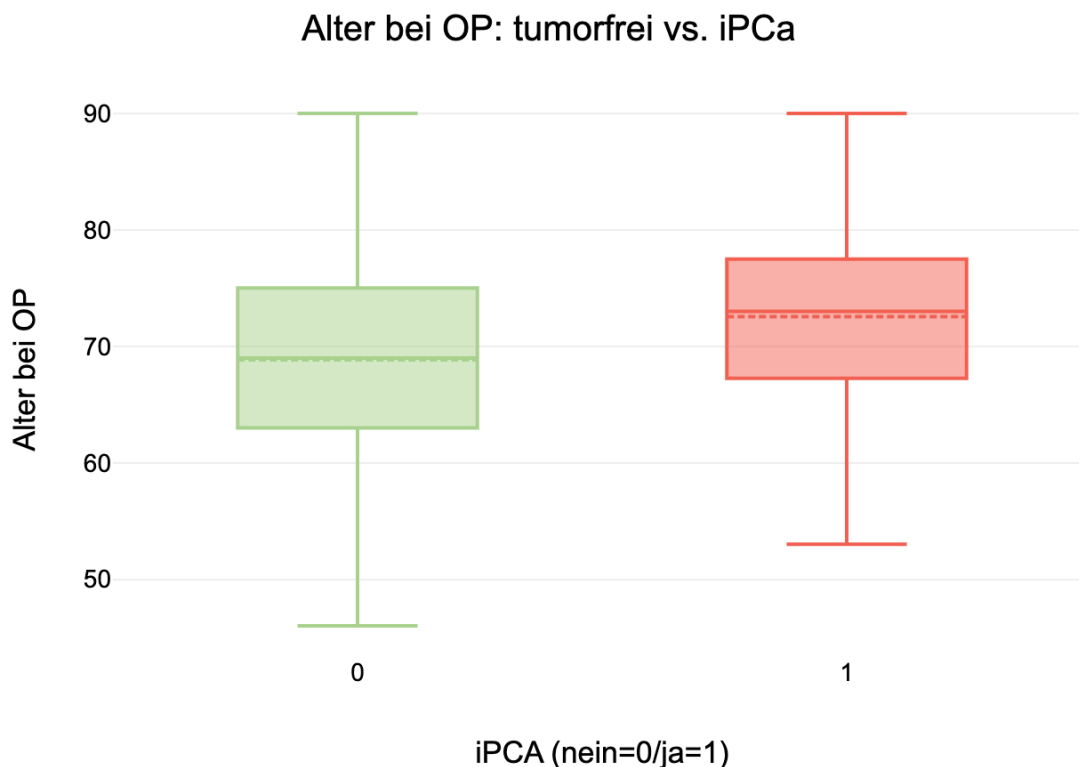


Abbildung 9: Verteilung innerhalb der ISUP-Graduierung in %

## Alter bei der Operation

Grundsätzlich waren die Patienten bei der OP in der tumorfreien Kohorte jünger als in der iPCa-Kohorte, wie in den Boxplots in Abbildung 10 ersichtlich ist. Im Durchschnitt lag das Alter in der tumorfreien Kohorte im Median bei 69 Jahren ( $M = 68,8$  Jahre;  $SD = \pm 7,6$  Jahre).

In der iPCa-Gruppe lag das Alter im Median bei 73 Jahren ( $M = 72,5$  Jahre;  $SD = \pm 8,2$  Jahre). 50,0 % der Patienten in der iPCa Kohorte waren zwischen 67 und 77 Jahre alt. In dieser Kohorte ist das Mindestalter mit 53 Jahren deutlich höher als in der tumorfreien Kohorte mit 46 Jahren. Das maximale Alter ist in den beiden Gruppen mit 90 Jahren gleich.



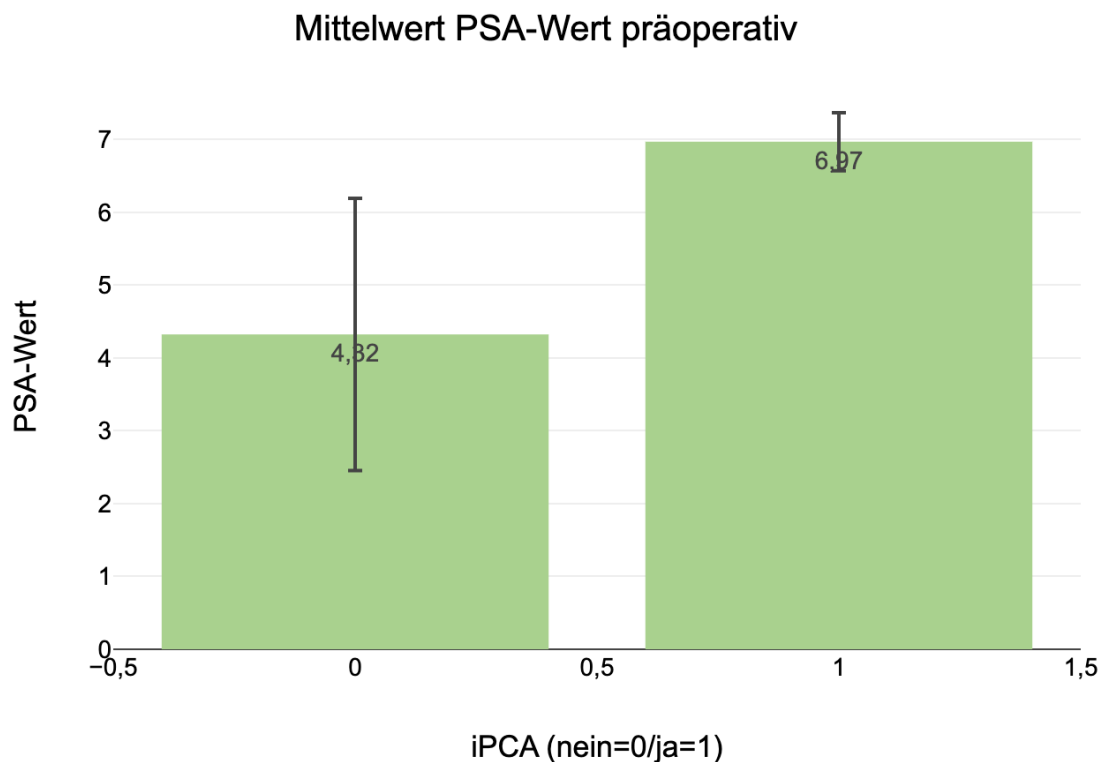
**Abbildung 10: Altersverteilung beim Eingriff (117)**

Mittels Mann-Whitney U-Test kann gezeigt werden, dass der Unterschied zwischen Tumorfreiheit und iPCa in Bezug auf die Altersvariable zum Zeitpunkt der OP statistisch signifikant ist ( $p = < 0,001$ ). Die Effektstärke nach Cohen, welche die Größe des Unterschieds zwischen den Gruppen angibt, deutet auf einen kleinen Effekt hin ( $r = 0,1$ ). (117, 118)

### Präoperativer PSA-Wert

Wie in Abbildung 11 ersichtlich beträgt der Mittelwert der tumorfreien Kohorte in Bezug auf den PSA-Wert 4,32 ng/ml (SD = ± 8,3 ng/ml). In Gruppe mit den Karzinom Patienten liegt der Mittelwert 6,97 ng/ml (SD = ± 4,9 ng/ml). Die tumorfreie Gruppe hat im Median ( $z = 3,03$ ) niedrigere Werte als die iPCa Gruppe ( $z = 3,51$  ng/ml). Innerhalb der iPCa Kohorte hatten 50% der Patienten PSA-Werte zwischen 2,3-8,2 ng/ml.

Patienten mit einem iPCa wiesen gegenüber jenen ohne Karzinom einen signifikant höheren PSA-Wert auf ( $p=0,004$ ). Die Effektstärke nach Cohen ergibt einen geringen Effekt ( $r = 0,11$ ). (117)



**Abbildung 11: präoperativer PSA-Wert inkl. 95% Konfidenzintervall(117)**

<b>Independent-Samples Mann-Whitney U Test</b>	
<b>Total N</b>	651
<b>Mann-Whitney U</b>	26255.5
<b>Wilcoxon W</b>	29181.5
<b>Test Statistic</b>	26255.5
<b>Standard Error</b>	1540.9
<b>Standardized Test Statistic</b>	2,9
<b>Asymptotic Sig. (2-sided test)</b>	0.004

**Tabelle 4: PSA-Wert präOP x iPCa (ja/nein)**

Die PSA-Dichte betrug in der gesamten Studienkohorte im Durchschnitt 0,06 ng/ml<sup>2</sup> (SD = ± 0,08 ng/ml<sup>2</sup>). Jene Patienten, bei denen Tumorzellen entdeckt wurden (M= 0,06 ng/ml<sup>2</sup>; SD = ± 0,06 ng/ml<sup>2</sup>) und jene, bei denen dies nicht der Fall war (M = 0,06 ng/ml<sup>2</sup>; SD = ± 0,08 ng/ml<sup>2</sup>) hatten im Mittel ähnliche Werte. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der PSA-Dichte und der Diagnose eines iPCa in dieser Studienpopulation (p = 0,52).

### **Präoperatives Prostatavolumen**

Das präoperativ gemessene Prostatavolumen hat sowohl in der iPCa-Kohorte als auch in der tumorfreien Kohorte den gleichen Wert im Median (z = 60 cm<sup>3</sup>). Die Patienten mit Karzinom hatten im Mittel ein Volumen von 67,7 cm<sup>3</sup> (SD = ± 32,6 cm<sup>3</sup>). Patienten ohne Tumorzellen hatten im Mittel ein Volumen von 71 cm<sup>3</sup> (SD = ± 38,4 cm<sup>3</sup>). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch nicht signifikant (p=0,46). Zwischen den Kohorten besteht kein Unterschied in Bezug auf das Prostatavolumen.

### Mittelwert Prostataavolumen präoperativ

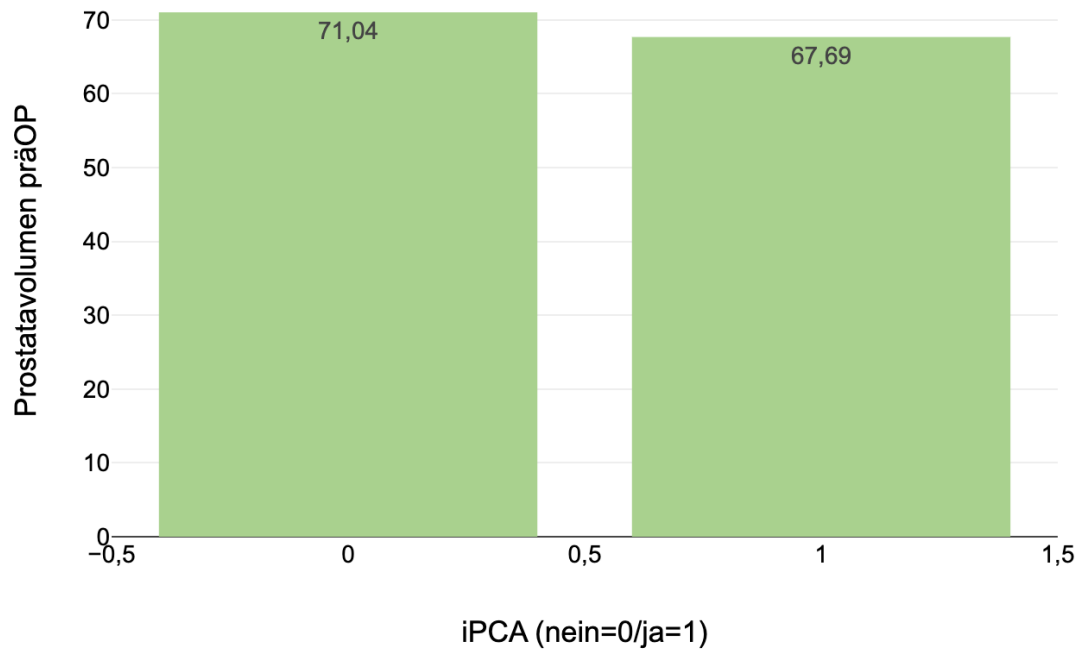


Abbildung 12: Mittelwert Prostataavolumina im Vergleich(117)

Independent-Samples Mann-Whitney U Test	
<b>Total N</b>	677
<b>Mann-Whitney U</b>	20875.5
<b>Wilcoxon W</b>	23576.5
<b>Test Statistic</b>	20875.5
<b>Standard Error</b>	1576.2
<b>Standardized Test Statistic</b>	0.743
<b>Asymptotic Sig. (2-sided test)</b>	0.458

Tabelle 5:Prostataavolumen präOP x iPCa (ja/nein)

### Variable Prostataresektatgewicht

Das Prostataresektatgewicht in den beiden Kohorten iPCa (ja/nein) wurde im Folgenden getestet. Im Mittel wog das, während den Operationen entfernte, Resektat insgesamt 33,1 g (SD =  $\pm$  27,8 g), in der tumorfreien Kohorte 33,79 g (SD =  $\pm$  28,2 g) und in der iPCa Kohorte 27,91 g (SD =  $\pm$  24,6 g).

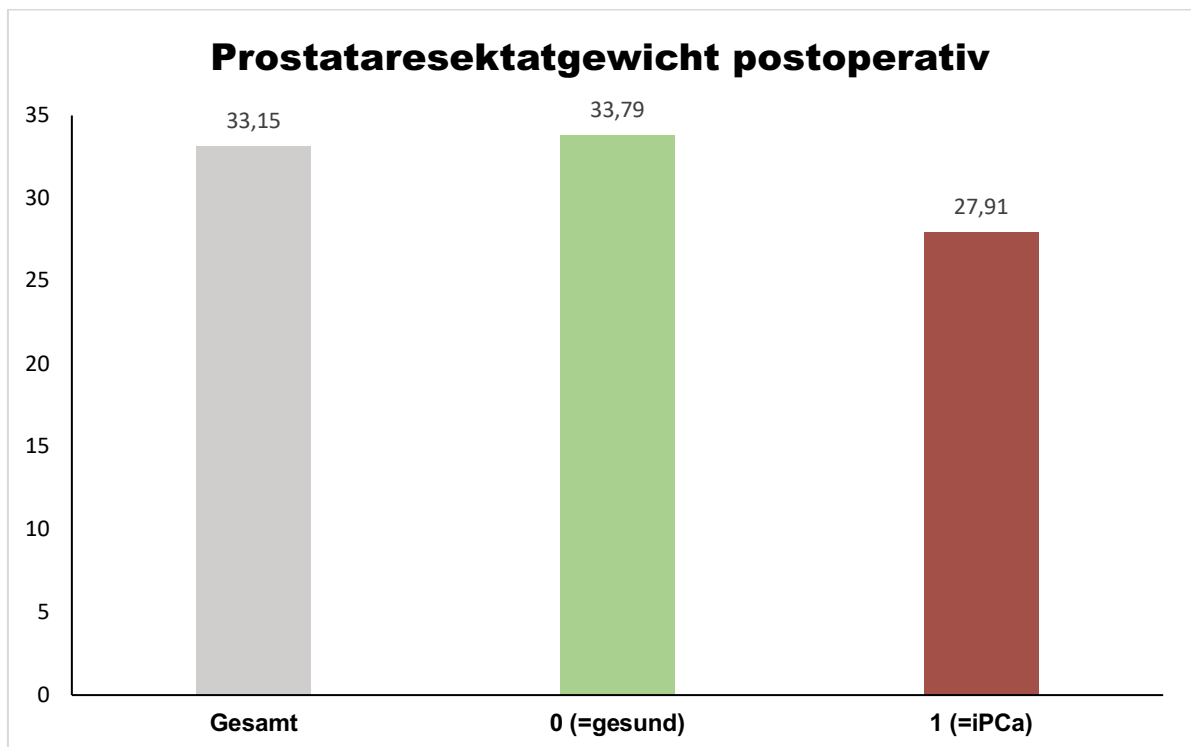


Abbildung 13: Resektatgewicht im Vergleich in g

Wie in Tabelle 6 ersichtlich, ist der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant ( $p=0,5$ ). Das Gewicht des Prostataresektats ist somit in diesem untersuchten Patientengut nicht ausschlaggebend für die Diagnose eines iPCa.(117)

Independent-Samples Mann-Whitney U Test	
Total N	713
Mann-Whitney U	23618.0
Wilcoxon W	26699.0
Test Statistic	23618.0
Standard Error	1715.5
Standardized Test Statistic	0.7
Asymptotic Sig. (2-sided test)	0.5

Tabelle 6: Prostataresektatgewicht x iPCa (ja/nein)

### Zusammenhang iPCa und Operationstechnik

Zwischen der Durchführung einer TUR-P beziehungsweise HoLEP und der Diagnose eines iPCa besteht kein Zusammenhang innerhalb der untersuchten Studienpopulation ( $\chi^2=0,51$ ,  $p=0,476$ ). Auch der Exakter Test nach Fisher hat keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ergeben ( $p=0,548$ ).

	Wert	Freiheitsgrade	p-Wert	Fisher Exact (zweiseitig)
Chi <sup>2</sup>	0,51	1	0,476	-
Fisher Exact	-	-	-	0,5
Kontingenzkoeffizient Pearson	0,04	-	-	-
N	713	-	-	-

Tabelle 7: Zusammenhang iPCa (ja/nein) und Operationstechnik

## Follow-Up-Phase

Die gesamten Follow-Up Daten innerhalb der iPCa Kohorte wurden vom jeweiligen Operationstag bis zum Stichtag am 9. Juni 2024 berücksichtigt. Im Schnitt waren es 532,68 Tage (SD = ± 208,37 Tage) in der iPCa Kohorte.

Im Sinne der Nachsorge folgend der Diagnose eines iPCa hatten 92,3 % (n=72) der Patienten zumindest einmal Kontakt mit einem niedergelassenen Facharzt, beziehungsweise einer niedergelassenen Fachärztin oder kamen in die urologische Ambulanz der Universitätsklinik. Bei 6,4 % (n=5) ist keine weitere Nachsorge erhebbbar und bei einem Patienten wurde das Ableben, allerdings nicht mit dem iPCa im Zusammenhang stehend, vermerkt.

Einer radikalen Prostatektomie unterzogen sich 3 Patienten, was 3,8 % entspricht. Im Durchschnitt wurde die RP 206 Tage nach der HoLEP, beziehungsweise TUR-P durchgeführt. Watchful Waiting wurde in 12,5 % (n=10) der Fälle als Nachsorgeplan ausgewählt. Active Surveillance wurde am häufigsten mit 42,3 % (n=33) empfohlen, beziehungsweise mit dem betreffenden Patienten als Strategie ausgesucht. Für eine EBRT entschieden sich 7,7 % (n=6) der Patienten.

## Weiterführende Therapie

(nein = 0, Prostataektomie = 1, WW = 2, AS= 3, EBRT = 4, unbekannt = 5, verstorben = 6)

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
<b>0</b>	20	25.6	25.6	25.6
<b>1</b>	3	3.8	3.8	29.5
<b>2</b>	10	12.8	12.8	42.3
<b>3</b>	33	42.3	42.3	84.6
<b>4</b>	6	7.7	7.7	92.3
<b>5</b>	5	6.4	6.4	98.7
<b>6</b>	1	1.3	1.3	100.0
<b>Total</b>	78	100.0	100.0	-

Tabelle 8: weiterführende Therapie in der FU-Phase

Von den 72 Patienten mit der Diagnose eines iPCa, von denen grundsätzlich die postoperativen Untersuchungen/Behandlungspläne bekannt sind, erhielten 11,1 % eine Verlaufsbiopsie (n=8). Bei 36,1 % wurden keine Daten dazu in den Befunden gefunden, beziehungsweise bekamen wir bei Nachfrage bei den niedergelassenen Ärzten und Ärztinnen keine Antwort.

		Frequency	Valid Percent
<b>Valid</b>	<b>0</b>	38	52.8
	<b>1</b>	8	11.1
	<b>3</b>	26	36.1
	<b>Total</b>	72	100.0
<b>Missing</b>		6	-
<b>Total</b>		78	-

**Tabelle 9: Verlaufsbiopsie (ja=1, nein=0, unbekannt=3)**

Ein mpMRT wurde bei 21 Patienten (26,9 %) postoperativ durchgeführt. Dementsprechend erhielten 51 Patienten kein mpMRT. Von den Untersuchten hatten 31,6 % „PI-RADS 2“, 36,8 % „PI-RADS 3“ und 31,6 % „PI-RADS 4“.

		Frequency	Percent	Valid Percent
<b>Valid</b>	<b>0</b>	51	65.4	70.8
	<b>1</b>	<b>21</b>	<b>26.9</b>	<b>29.2</b>
	<b>Total</b>	72	92.3	100.0
<b>Missing</b>		6	7.7	-
<b>Total</b>		78	100.0	-

**Tabelle 10: mpMRT (ja=1/nein=0)**

		Frequency	Percent	Valid Percent
<b>Valid</b>	<b>2</b>	6	7.7	31.6
	<b>3</b>	7	9.0	36.8
	<b>4</b>	6	7.7	31.6
	<b>Total</b>	19	24.4	100.0
<b>Missing</b>		59	75.6	-
<b>Total</b>		78	100.0	-

**Tabelle 11: PI-RADS nach postOP mpMRT**

Von den vorhandenen 62 postoperativen PSA-Werten war der Median 0,8 ng/ml und die Werten reichten zwischen 0-13 ng/ml (M = 1,37 ng/ml; SD = ± 1,89 ng/ml). 50 % der Werte lagen zwischen 0,34 ng/ml und 1,89 ng/ml. 38 Patienten hatten

einen PSA-Wert  $\leq 1$  ng/ml, bei 18 (47,4 %) von diesen wurde die AS-Strategie verfolgt. 13 Patienten unterzogen sich in dieser Gruppe einer mpMRT, von welchen drei PI-RADS 3 und vier Patienten PI-RADS 4 hatten. Bei den 25 Patienten mit PSA-Werten  $> 1$  ng/ml hatten 14 AS als primäre Therapieoption. 10 von den 25 Patienten unterzogen sich innerhalb des Beobachtungszeitraums einer mpMRT. Davon hatten vier Patienten PI-RADS 3 und zwei Patienten PI-RADS 4.

Im Mittel sank der PSA-Wert innerhalb der gesamten iPCa-Kohorte um 66% (SD =  $\pm 37,4$  %) nach der BPH-Operation. Bei  $n = 4$  stieg der postoperative erste PSA-Wert, die maximale Steigerung betrug 39,4 %. In der HoLEP Gruppe sank der PSA-Wert im Mittel um 59,9 % (SD =  $\pm 40,7$  %) und in der TUR-P Gruppe um 69,6 % (SD =  $\pm 37,4$  %). Jeweils zwei in der TUR-P Gruppe (+ 4,6 % und 16,3 %) und zwei in der HoLEP Kohorte (+ 18,2 % und 39,3 %) hatten steigende Werte.

## **Diskussion**

### **3.1 Klinische Charakteristik des iPCa nach HoLEP und TUR-P**

In unserem Patientenkollektiv wurden nach einer HoLEP 11,8 % der Patienten mit einem iPCa diagnostiziert. In anderen Studien waren die Häufigkeiten, mit Werten zwischen 2,5 % und 23,3 %, sehr breit gestreut. Im Durchschnitt waren es 8,1 %, womit das Ergebnis in unserer Untersuchung etwas über dem Durchschnitt liegt, was jedoch im Rahmen des erwartbaren Ausmaßes ist.(119)

Bei den TUR-Ps gab es in 10,1 % der Fälle ein positives pathologisches Ergebnis in unserer Analyse. Im Schnitt waren in Vergleichsstudien nach einer TUR-P 8,0 % der histopathologischen Proben positiv, die Inzidenzen sind in den unterschiedlichen Studien laut Cheng et al. sehr heterogen mit Werten zwischen 1,4 % bis 16,7 %. Somit liegt im Vergleich die Inzidenzrate im Haus ebenso etwas über dem Durchschnitt.(120)

Es konnte herausgefunden werden, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Diagnose eines iPCa nach Durchführung einer HoLEP beziehungsweise TUR-P besteht. Mit beiden Methoden werden laut unserer Analyse ungefähr gleich viele iPCa-Diagnosen gestellt. Eine der zwei Operationsmethoden danach zu wählen, ob die Entdeckung eines iPCa wahrscheinlicher ist, beziehungsweise eher ausgeschlossen werden kann, ist unter Berücksichtigung dieser Daten somit nicht zielführend.

#### **Alter und iPCa**

Das Alter bei der Operation weist in unserer Studie im untersuchten Zeitraum eine signifikante Korrelation auf. Auch das Mindestalter ist mit 53 Jahren in der iPCa-Kohorte höher. Je höher das Alter, desto größer die Wahrscheinlichkeit der Diagnose eines iPCa.

In anderen Studien, welche die Prävalenz des PCa in Autopsien untersuchten, konnte festgestellt werden, dass die Prävalenz mit jeder Lebensdekade steigt. Die autoptisch gesicherten latenten PCa Fällen zeigen nochmal, dass diese Erkrankung weit verbreitet ist – mit einer Prävalenz, die mindestens dreißigmal höher ist als die

PCa-spezifische Mortalität in jedem Lebensjahrzehnt. Mit diesen Erkenntnissen ist es umso wichtiger, das Tumorstadium in Zusammenhang mit dem Alter zu betrachten, um daraus Rückschlüsse zu ziehen, wie relevant die Diagnose eines iPCa in welchem Alter ist und wie die therapeutischen Schritte danach aussehen sollen.(120, 121)

Einige andere Studien, in denen das iPCa nach einer TUR-P untersucht wurde, konnten ebenfalls eine Korrelation zwischen Alter und Entdeckung eines iPCa bestätigen. Andere wenige konnten keine Korrelation in ihren Kohorten erkennen, was unterschiedliche Gründe, wie unter anderem kleine Prostatae und somit Entfernung von weniger Volumen (siehe nächsten Absatz) haben könnte. Grundsätzlich geht aber die Mehrheit der Studien von einer Korrelation aus, was in diesem Patientengut nochmals bestätigt wird.(120)

### **Präoperatives Prostatavolumen**

In einigen Studien ist es laut Cheng et al. im Gegenteil zum oben erwähnten so, dass ein kleineres Prostatavolumen signifikant die Chance erhöht, ein iPCa zu haben. So sinkt mit jeder Vergrößerung des Volumens von 10 Kubikzentimeter die Inzidenz mit einer OR von 0,86 (95,0 % CI 0,79–0,93,  $p = 0,0002$ ). Somit scheint es, dass ein größeres Volumen mit einer benignen Prostatahyperplasie zusammenhängt – eine nur geringgradig vergrößerte Prostata hingegen etwas mehr mit einem iPCa einhergehen kann.(120)

Das präoperative Volumen der Prostata zeigt sich an diesem Standort jedoch als nicht signifikante Komponente, was unter anderem an der Heterogenität und Erfahrung der Untersucher und Untersucherinnen in der Sonografie liegen könnte.

### **Resektatmasse**

Ebenso ist die Resektatmasse in dieser Studie nicht signifikant in der Diagnostik. Besonders interessant ist hierbei, dass ursprünglich angenommen wurde, dass eine HoLEP grundsätzlich eher bei Patienten mit einer größeren Prostata durchgeführt wird und somit folgend mit einer größeren Resektatmasse einhergeht und es in die-

ser Unterkohorte deshalb eine größere Quote an iPCa zu erfassen gibt. Diese Vermutung konnte sich hier nicht bestätigen. Im Zusammenhang mit dem resezierten Gewebe könnte eine Fehlerquelle sein, dass eine größere Resektatmasse vorliegt, welche unter Umständen nicht so genau histopathologisch aufgearbeitet wird/werden kann.(120)

Zu vermerken ist dennoch, dass in diesem Patientengut ebenso wie in oben erwähnten anderen Studien, die Wahrscheinlichkeit ein iPCa zu haben, desto größer ist, je kleiner das Prostatavolumen beziehungsweise die Resektatmasse. Diese Werte sind in dieser Studienkohorte aber statistisch nicht signifikant ( $p= 0,478$ ). In Zukunft können weitere Untersuchungen stattfinden, um zu sehen, welchen Einfluss diese Größen im Durchschnitt tatsächlich haben und ob diese Parameter in größeren Kohorten statistisch signifikant und somit aussagekräftiger werden oder ob im Gegenteil der fehlende Zusammenhang bekräftigt werden kann.

### **PSA-Wert**

Der PSA-Wert soll nur nach eingehender Aufklärung über die Vor- und Nachteile dieser Untersuchung bestimmt werden. Die Frage ist, ob eine PSA-Testung vor einer TUR-P, HoLEP beziehungsweise anderen Operationstechnik im Rahmen der Behandlung eines BPS notwendig ist. An diesem Standort ist im untersuchten zweijährigen Zeitintervall eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des PSA-Wertes und der Diagnose eines iPCa zu vermerken gewesen. Somit kann dies mitunter ein Marker sein, welcher einen Hinweis auf die wahrscheinlichere Entdeckung eines PCa gibt und ebenso im postoperativen Setting wichtige Hinweise auf den Charakter des PCa geben.

Die PSA-Dichte kann gemeinsam mit der Messung des reinen PSA-Wertes ein guter Prädiktor sein, um das Risiko eines iPCa vor einem Eingriff abschätzen zu können. In der Metaanalyse von Cheng et al. wird der PSA-Dichte eine relative hohe Sensitivität (0,83), mit geringerer Spezifität (0,67) zugeschrieben. In unserer Studie ist die PSA-Dichte statistisch nicht signifikant – in der tumorfreien und der iPCa Kohorte kommen ähnliche Durchschnittswerte heraus und es ist keine Korrelation erhebbar.(120)

## **Stadien des PCa**

Innerhalb der iPCa Kohorte waren 82,1 % der Gewebeproben einem Stadium T1a zuzuschreiben und 17,9 % dem Stadium T1b. Der Wert von fast einem Fünftel, welcher in das T1b Stadium fällt, ist unter Umständen vor allem für die weiteren Behandlungsmaßnahmen von Bedeutung. Historischerweise wurde davon ausgegangen, dass T1a-Karzinome durch Active Surveillance oder Watchful Waiting überwacht werden sollten. Währenddessen sollten T1b-Karzinome aggressiv behandelt werden, da bei diesen ein höheres Risiko für ein Fortschreiten der Krankheit bestünde. Jüngere Studien haben als Conclusio, dass es eventuell Sinn machen würde die prozentuellen Angaben der betroffenen Gewebeanteile nochmal in Subgruppen einzuteilen, um einen besseren Behandlungsplan erschaffen zu können und das Progressionspotential noch genauer einschätzen zu können. Dies sollte jedoch in Kombination mit anderen Parametern, wie dem PSA-Wert, Biopsie und/oder mpMRT erfolgen. Die Frage hierbei ist, wie gut die vorgeschlagene Subgruppierung im klinischen Alltag umsetzbar ist.(122-124)

Heutzutage wird grundsätzlich nach dem Gleason Score, dem T-Stadium und dem PSA-Wert gegangen und mit Hilfe dieser Werte in ein geringes, mittleres und höheres Risiko einer Progression eingeteilt (siehe Risikostratifizierung).(51)

In unserer Analyse gibt es zu bei den Patienten im T1b Stadium bedauerlicherweise keine postoperativen PSA-Werte, die verwendet werden können, somit kann eine Risikostratifizierung in der Kohorte nicht adäquat durchgeführt werden. Auffällig ist dennoch, dass alle Patienten mit ISUP Grad 5 im Stadium T1b entdeckt wurden und auch, dass in unserer Studie eine statistische Signifikanz zwischen dem ISUP-Grad und dem T-Stadium besteht. Aufgrund der geringen Patientenzahl wären weitere umfangreichere Untersuchungen in diese Richtung erstrebenswert.

## Follow-Up Phase

Das T1a-Prostatakarzinom wird von vielen als klinisch indolentes Karzinom mit geringem Wachstumspotenzial angesehen, es liegen jedoch nur wenige Informationen über die langfristige Prognose vor – einige Daten sprechen von einer Krebsprogression nach 7-10 Jahren in 10-26 % der Fälle. Umso wichtiger ist es, eine strukturierte Follow-up Phase zu etablieren. Auffallend war in der vorliegenden Kohorte, dass es bei den 92,0 %, bei denen eine Nachsorge bekanntermaßen erfolgt ist, keine einheitlichen Maßnahmen durchgeführt wurden und die Behandlungsstrategien sehr heterogen waren. Es lässt sich mutmaßen, dass dies unter anderem am individuellen Alter, vorherrschenden Komorbiditäten oder Patientenwunsch liegen könnte. Nichtsdestotrotz könnte eine einheitlichere Strategie – unter Einbeziehung individueller Faktoren – die Nachsorge vereinfachen und verbessern. Auch andere Studien, unter anderem die institutsübergreifende Studie von Leni et al. aus dem Jahr 2024, bemängeln die fehlende strukturierte Behandlung der iPCa Patienten. Im Vergleich zu bioptisch gesicherten PCa Fällen, werden iPCa Patienten im 10-Jahres Vergleich deutlich weniger intensiv behandelt.(122)

Die EAU-Leitlinien bezüglich des Active surveillance basierten Follow-Ups empfehlen jährliche DRU, halbjährliche PSA-Testung und alle 2 bis 3 Jahre die Durchführung einer Biopsie. Bei einer PSA-Verdopplungszeit von unter 3 Jahren sollte eine Biopsie oder eine mpMRT durchgeführt werden. Patienten, die eine HoLEP oder TUR-P hatten und postoperativ einen PSA-Wert über 1 ng/ml oder eine PSA-Dichte über 0,1 ng/ml<sup>2</sup> aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko für ein klinisch relevantes PCa und sollten sich einer Biopsie unterziehen. Die behandelnden Ärzte und Ärztinnen müssen dies in der Beurteilung einer möglichen Progression im Kopf behalten.(47, 125)

In unserer Studie hatten innerhalb der iPCa Kohorte über 60 % der Patienten postoperativ initial einen PSA-Wert von  $\leq 1$  ng/ml. Von diesen wurde bei fast der Hälfte die AS als primäre Therapieoption ausgewählt. Aufgrund des geringen beobachteten Follow-Up Zeitraums kann keine Angabe darüber gemacht werden, wie sich die PSA-Werte in dieser Studienpopulation entwickeln werden und wie die Therapieanpassung entsprechend erfolgen wird. Die systematische Durchführung einer

mpMRT oder der Durchführung einer Biopsie wären erstrebenswert. Bei 29,2 % der Patienten in den vorliegenden Daten wurde eine mpMRT durchgeführt, eine Steigerung hierbei wäre womöglich von Nutzen. Mit mehr ausgewerteten Daten durch eine erhöhte mpMRT-Durchführungsrate können in Zukunft präzisere Angaben zum etwaigen langjährigen Outcome mit dieser Form der Verlaufskontrolle getätigt werden.

Die mpMRT in der Active Surveillance Therapieschiene im Rahmen der Verlaufskontrolle ist laut den S3 Leitlinien ein wichtiges Tool, um eine Krankheitsprogression frühzeitig feststellen zu können. Dass dies ebenso für diesen Standort gilt, beziehungsweise, dass dies auch bei unserem Patientengut der Fall ist, kann nicht direkt gesagt werden. Hier bedarf es einer länger untersuchten Follow-Up Phase, mehr mpMRT Daten und eine strukturierte Nachsorge.(51, 62)

Grundsätzlich kann die erstmalige mpMRT-Untersuchung nach Diagnose des iPCa die Entscheidung der Durchführung einer invasiveren Biopsie erleichtern sowie die Ergebnisse der möglichen Biopsie verbessern. In diesem Rahmen sollte dennoch erwähnt werden, dass hier zusätzlich zur Fusionsbiopsie in den S3 Leitlinien eine systematische Biopsie empfohlen wird. In dem vorliegenden untersuchten Patientengut hatten nur 11,1 % der Patienten eine postoperative Biopsie. Dieser geringe Wert schränkt die Aussagekraft sehr ein.(51)

In dieser Kohorte kann festgestellt werden, dass sich mehr Ärzte und Ärztinnen sowie die Patienten in dem zweijährigen Zeitintervall in erster Linie eher für eine mpMRT entscheiden. Festgehalten werden muss allerdings, dass die tatsächliche Follow-Up Phase je nach Patient, durch die im Zeitraum von zwei Jahren durchgeführten Operationen und folglich ein unterschiedlich langer Beobachtungszeitraum, vorherrschte. Es gab einen Cut-off Zeitpunkt (Juni 2024), vor dem alle Nachsorgeuntersuchungen, welche zuvor stattgefunden haben, miteinbezogen wurden.

Interessanterweise ist in einem Artikel von Paul et al. aus dem Jahr 2005 beschrieben, dass man annehmen könnte, dass es sich bei pT1a und pT1b Karzinomen um klinisch nicht signifikante Tumore handelt. Bei einer RP nach einer TUR-P wurde in

nahezu jeder Prostata (> 94,0 %) ein Residualtumor bei T1a/b gefunden. In 90,0 % der Fälle im T1a Stadium und in 97,0 % der Fälle bei Stadium T1b.(126)

In Bezug auf die HoLEP wurde noch keine ähnlich verlaufende Studie durchgeführt beziehungsweise veröffentlicht. In der vorliegenden Kohorte konnte diese Statistik nicht bestätigt werden – bei den drei durchgeführten RPs wurde kein Residualtumor entdeckt. Vor allem die klinische Relevanz ist bei den Residualtumoren ungewiss. Wenn die Patienten vor allem des hohen Alters geschuldet ein iPCa haben, an diesem aber nicht versterben würden, ist eine aggressivere Intervention im Sinne einer RP zu hinterfragen. Die Risiken der Operation selbst, das Risiko der Narkose und der postoperativen Genesung sind zu bedenken.

Leni et al. beschreibt eine geringe Inzidenz an Metastasen im 10-Jahres Intervall. Weiters wird in der Studie beschrieben, dass sich Kliniker und Klinikerinnen an eine weniger intensive Nachsorge bei einem iPCa im Vergleich zu einem bioptisch entdeckten PCa halten. Denn das Risiko eines höhergradigen Krebses lag bei einer ersten Folgebiopsie in der ausgewählten Population unter 10,0 %. Patienten mit iPCa des ISUP Grad 1 sollten eine angemessene Risikobewertung mit einer postoperativen PSA-Wert Überprüfung, mpMRT und unter Umständen einer Biopsie der peripheren Zonen erwägen, um das Vorhandensein einer aggressiveren Erkrankung auszuschließen. Wenn danach ISUP 1 oder 2 am wahrscheinlichsten ist, sollte die AS die Behandlung der Wahl sein. Wenn eine Biopsie negativ ist, könnte die Behandlung die gleiche sein, wie bei Patienten mit einer negativen Biopsie.(126, 127)

Demzufolge sind die Studienlagen nach wie vor nicht klar, wie die adäquate Behandlung aussehen sollte und wie eine Vereinheitlichung möglich ist. Fest steht, dass auch bei einem strategischen Behandlungsplan, individuelle patientenbezogene Faktoren berücksichtigt werden müssen.

### **3.2 Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methode**

Da das Messen des präoperativen Prostatavolumens nicht einheitlich durchgeführt wurde, sondern mittels transrektalen oder transabdominalen Ultraschalls oder, wenn vor der Operation zeitnah durchgeführt, mittels mpMRT berechnet wurde und zudem stark untersucher- und erfahrungsabhängig ist, muss hierbei mit teils ungenauen Daten gerechnet und in die Bewertung der Ergebnisse einbezogen werden. Das Beherrschen der HoLEP benötigt eine längere Lernkurve als das Beherrschen einer TUR-P, was Ergebnisse verfälschen könnte und in der Reflexion beachtet werden sollte. Da die TUR-P in der Praxis häufig auch von weniger routinierten Chirurgeninnen und Chirurgen durchgeführt wird, könnte dabei unter Umständen weniger Gewebe entfernt werden als von ihren erfahreneren Kolleginnen und Kollegen.

Zu vermerken ist, dass in Bezug auf das Prostataresektat immer das Gewicht der Pathologie der Universitätsklinik und nicht das im OP vermerkte Gewicht in die Berechnungen einbezogen wurde.

Fehlende präoperative Daten, meist den PSA-Wert oder das Prostatavolumen betreffend, sind in der Interpretation der Ergebnisse ebenso zu berücksichtigen, wie die Tatsache, dass 5-alpha Reduktase Hemmer und andere präoperativ eingenommene Medikamente, besonders in Hinblick auf den PSA-Wert, in dieser Studie nicht mit einberechnet wurden.

### **3.3 Implikationen für Theorie und Praxis**

Für zukünftige Forschungsarbeiten ist eine genauere Untersuchung der Häufigkeit des iPCa nach TUR-P oder HoLEP notwendig. Dabei sollten die klinischen Tumorcharakteristika sowie prognostische Faktoren detaillierter analysiert werden. Zusätzlich könnten Parameter, wie die PSA-Reduktion nach einer BPH-Behandlung einbezogen werden, da eine prozentuell höhere PSA-Reduktion für eine BPH und eine geringere Reduktion für ein iPCa sprechen könnte.

Besonders wichtig wäre die Erfassung der iPCa-Charakteristika in Abhängigkeit vom Prostatavolumen und PI-RADS im postoperativen mpMRT. Eine strukturierte Nachverfolgung mit mpMRT-Daten vieler Patienten könnte unnötige Biopsien vermeiden oder gezieltere Biopsien ermöglichen. Solche Erkenntnisse könnten zu verbesserten Überwachungs- und Behandlungsstrategien für iPCa-Patienten beitragen und die klinischen Ergebnisse optimieren.

## Literaturverzeichnis

1. Schulte E. Akzessorische Geschlechtsdrüsen. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, et al., editors. Duale Reihe Anatomie. 5., korrigierte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2020. p. 832-5.
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. 1.22 Vorsteherdrüse und Bläschendrüse In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, editors. Prometheus LernAtlas - Innere Organe. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2022.
3. Friedrich Anderhuber TJF, Franz Pera,, Peuker ET. Innere Organe in Thorax, Abdomen und Becken. Friedrich A, Franz P, Johannes S, editors. Berlin, Boston: De Gruyter; 2012.
4. Ulfig N. Die Prostata (Vorsteherdrüse). In: Ulfig N, editor. Kurzlehrbuch Histologie. 5., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2019. p. 193,4.
5. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Prostata. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E, editors. Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 583-5.
6. Nagai A, Watanabe M, Nasu Y, Iguchi H, Kusumi N, Kumon H. Analysis of human ejaculation using color Doppler ultrasonography: a comparison between antegrade and retrograde ejaculation. *Urology*. 2005;65(2):365-8.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
8. Nyame YA, Gore JL. What Goes Up Must Come Down: Identifying Truth from Global Prostate Cancer Epidemiology. *Eur Urol*. 2020;77(1):53-4.
9. Statistik-Austria. Krebserkrankungen in Österreich: STATISTIK AUSTRIA; 2022 [cited 2023 18.11.]. Available from: [https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Krebserkrankungen\\_2022.pdf](https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Krebserkrankungen_2022.pdf).
10. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *Eur Urol*. 2023;84(2):191-206.
11. Hinata N, Fujisawa M. Racial Differences in Prostate Cancer Characteristics and Cancer-Specific Mortality: An Overview. *World J Mens Health*. 2022;40(2):217-27.
12. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-87.

13. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of Prostate Cancer on Autopsy: Cross-Sectional Study on Unscreened Caucasian and Asian Men. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(14):1050-8.
14. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(1):7-33.
15. Chen F, Darst BF, Madduri RK, Rodriguez AA, Sheng X, Rentsch CT, et al. Validation of a multi-ancestry polygenic risk score and age-specific risks of prostate cancer: A meta-analysis within diverse populations. *Elife*. 2022;11.
16. Lophatananon A, Stewart-Brown S, Kote-Jarai Z, Olama AAA, Garcia SB, Neal DE, et al. Height, selected genetic markers and prostate cancer risk: results from the PRACTICAL consortium. *Br J Cancer*. 2017;117(5):734-43.
17. Al-Fayez S, El-Metwally A. Cigarette smoking and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Tob Induc Dis*. 2023;21:19.
18. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and Prostate Cancer Survival and Recurrence. *JAMA*. 2011;305(24):2548-55.
19. Kretev S. KA. Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Journal of Cancer Prevention*. 2019;24:91-111.
20. Del Giudice F, Kasman AM, De Berardinis E, Busetto GM, Belladelli F, Eisenberg ML. Association between male infertility and male-specific malignancies: systematic review and meta-analysis of population-based retrospective cohort studies. *Fertility and Sterility*. 2020;114(5):984-96.
21. Del Giudice F, Kasman AM, Ferro M, Sciarra A, De Berardinis E, Belladelli F, et al. Clinical correlation among male infertility and overall male health: A systematic review of the literature. *Investig Clin Urol*. 2020;61(4):355-71.
22. Laukhtina E, Mori K, Pradere B, Shariat SF. Association between male infertility and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Current Opinion in Urology*. 2021;31(4):346-53.
23. Morris BJ, Matthews JG, Pabalan N, Moreton S, Krieger JN. Male circumcision and prostate cancer: a meta-analysis revisited. *Can J Urol*. 2021;28(4):10768-76.
24. Zhong H, Liu S. Primary Sjögren's syndrome is associated with increased risk of malignancies besides lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2022;21(5):103084.
25. Lawson JS, Glenn WK. Evidence for a causal role by human papillomaviruses in prostate cancer – a systematic review. *Infectious Agents and Cancer*. 2020;15(1):41.

26. Wang L, Lei Y, Gao Y, Cui D, Tang Q, Li R, et al. Association of finasteride with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(15):e19486.
27. Björnebo L, Nordström T, Discacciati A, Palsdottir T, Aly M, Grönberg H, et al. Association of 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors With Prostate Cancer Mortality. *JAMA Oncology*. 2022;8(7):1019-26.
28. Qiao Y, Yang T, Gan Y, Li W, Wang C, Gong Y, et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer*. 2018;18(1):288.
29. Sauer CM, Myran DT, Costentin CE, Zwisler G, Safder T, Papatheodorou S, et al. Effect of long term aspirin use on the incidence of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:66-75.
30. Shang Z, Wang X, Yan H, Cui B, Wang Q, Wu J, et al. Intake of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2018;8:437.
31. Lukas Bubendorf GEF, Ellen C. Obermann, Peter Dalquen. Männliches Genitale. In: Günter Klöppel HHK, Wolfgang Remmele, editor. *Pathologie; Zytopathologie*. 3. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag Berlin, Heidelberg; 2011. p. 205-28.
32. P.K. Bode SP, G. Kristiansen. Männliche Geschlechtsorgane: Prostata. In: G. Höfler HK, H. Moch, editor. *Pathologie: Das Lehrbuch*. 6., vollständige überarbeitete Auflage. München: Elsevier; 2019. p. 751-4.
33. Krams M. Prostatakarzinom. In: Kellner U, Frahm SO, Mawrin C, Krams M, editors. *Kurzlehrbuch Pathologie*. 3. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 355.
34. Mostofi FK, Davis CJ, Jr., Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1992;70(1 Suppl):235-53.
35. Egevad L, Ahmad AS, Algaba F, Berney DM, Boccon-Gibod L, Compérat E, et al. Standardization of Gleason grading among 337 European pathologists. *Histopathology*. 2013;62(2):247-56.
36. Munjal A, Leslie SW. Gleason Score. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
37. TNM-Klassifizierung. In: Sökeland J, Rübber H, editors. *Taschenlehrbuch Urologie*. 14., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2007.
38. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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.* 2016;40(2):244-52.

39. Wald NJ. Guidance on terminology. *Journal of Medical Screening.* 2023;30(2):53-4.

40. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for diseases [by] J.M.G. Wilson [and] G. Jungner. Geneva: World Health Organization; 1968. 175 p.

41. Antony K. Konzept Screeningprogramm- koordinierende Stelle. Wien: Gesundheit Österreich GmbH; 2022.

42. Neeli S, Sharma M, Musale A. Prostate-Specific antigen: An overview and its current status in the diagnosis of prostate cancer. *Indian Journal of Health Sciences and Biomedical Research kleu.* 2021;14(1):22-30.

43. Lawrence MG, Lai J, Clements JA. Kallikreins on steroids: structure, function, and hormonal regulation of prostate-specific antigen and the extended kallikrein locus. *Endocr Rev.* 2010;31(4):407-46.

44. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am.* 1997;24(2):275-82.

45. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995;154(2 Pt 1):407-13.

46. Zwergel U, Albrecht K. Kapitel 1 - Prostatakarzinom. In: Zwergel U, editor. *Facharztprüfung Urologie.* Munich: Urban & Fischer; 2008. p. 1-34.

47. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. : EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands; 13.12.2023.

48. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384(9959):2027-35.

49. Kale MS, Korenstein D. Overdiagnosis in primary care: framing the problem and finding solutions. *Bmj.* 2018;362:k2820.

50. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama.* 1993;270(7):860-4.

51. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) AdWMFA, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prostatakarzinom (Langversion). 2021.

52. Balk SP, Ko YJ, Bublej GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):383-91.

53. Omri N, Kamil M, Alexander K, Alexander K, Edmond S, Ariel Z, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*. 2020;80(16):1444-9.
54. Füleßl H. Inspektion des Anus und rektale Untersuchung. In: Füleßl H, Middeke M, editors. *Duale Reihe Anamnese und klinische Untersuchung*. 7., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2022.
55. Cui T, Kovell RC, Terlecki RP. Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(10):1663-9.
56. Halpern JA, Shoag JE, Mittal S, Oromendia C, Ballman KV, Hershman DL, et al. Prognostic Significance of Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Arm. *J Urol*. 2017;197(2):363-8.
57. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999;161(3):835-9.
58. mpMRT-Untersuchung zur Differenzierung zwischen benignem und malignem Prostatagewebe. *roefo*. 2020;192(05):401-.
59. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Bladou F, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging–Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2021;7(4):534-42.
60. Slough RA, Caglic I, Hansen NL, Patterson AJ, Barrett T. Effect of hyoscine butylbromide on prostate multiparametric MRI anatomical and functional image quality. *Clin Radiol*. 2018;73(2):216.e9-.e14.
61. Caglic I, Hansen NL, Slough RA, Patterson AJ, Barrett T. Evaluating the effect of rectal distension on prostate multiparametric MRI image quality. *Eur J Radiol*. 2017;90:174-80.
62. Franiel T, Asbach P, Beyersdorff D, Blondin D, Kaufmann S, Mueller-Lisse UG, et al. mpMRI of the Prostate (MR-Prostatography): Updated Recommendations of the DRG and BDR on Patient Preparation and Examination Protocol. *roefo*. 2021;193(07):763-77.
63. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019;76(3):340-51.
64. Beyer T, Schlemmer HP, Weber MA, Thierfelder KM. PI-RADS 2.1 - Image Interpretation: The Most Important Updates and Their Clinical Implications. *roefo*. 2021;193(7):787-96.

65. Stabile A, Giganti F, Rosenkrantz AB, Taneja SS, Villeirs G, Gill IS, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *Nature Reviews Urology*. 2020;17(1):41-61.
66. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016;69(1):16-40.
67. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020;204(2):224-30.
68. Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, Jameson C, Punwani S, Moore C, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(3):311-7.
69. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol*. 2004;22(4):281-4.
70. Madej A, Wilkosz J, Różański W, Lipiński M. Complication rates after prostate biopsy according to the number of sampled cores. *Cent European J Urol*. 2012;65(3):116-8.
71. Hansen NL, Barrett T, Lloyd T, Warren A, Samel C, Bratt O, et al. Optimising the number of cores for magnetic resonance imaging-guided targeted and systematic transperineal prostate biopsy. *BJU Int*. 2020;125(2):260-9.
72. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175(5):1605-12.
73. Marks L, Young S, Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol*. 2013;23(1):43-50.
74. Prostatakarzinom: gezielte Fusionsbiopsie mit multiparametrischer MRT. *uro-akt*. 2019;50(05):473-4.
75. Hanna N, Wszolek MF, Mojtahed A, Nicaise E, Wu B, Gelpi-Hammerschmidt FJ, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Biopsy Improves but Does Not Replace Standard Template Biopsy for the Detection of Prostate Cancer. *J Urol*. 2019;202(5):944-51.
76. Giannarini G, Autorino R, di Lorenzo G. Saturation biopsy of the prostate: why saturation does not saturate. *Eur Urol*. 2009;56(4):619-21.

77. Maccagnano C, Gallina A, Roscigno M, Raber M, Capitanio U, Saccà A, et al. Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: state of the art. *Urol Int.* 2012;89(2):126-35.
78. M. Gospodarowicz MM. TNM Klassifikation maligner Tumoren; Korrigierter Nachdruck 2020. Wittekind C, editor. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020 29.02.2023.
79. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(12):1288-98.
80. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology.* 2007;69(6):1095-101.
81. Centers NAOCH. Value Transformation Framework Action Guide – Risk Stratification: National Association of Community Health Centers; 2022 [cited 2024 18.05.]. Available from: [https://www.nachc.org/wp-content/uploads/2023/04/PHM\\_Risk-Stratification-AG-Jan-2022.pdf](https://www.nachc.org/wp-content/uploads/2023/04/PHM_Risk-Stratification-AG-Jan-2022.pdf).
82. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schnall M, Schultz D, Cote K, et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 1):759-63.
83. Soeterik TFW, Hueting TA, Israel B, van Melick HHE, Dijkstra LM, Stomps S, et al. External validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Centre and Briganti nomograms for the prediction of lymph node involvement of prostate cancer using clinical stage assessed by magnetic resonance imaging. *BJU Int.* 2021;128(2):236-43.
84. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part II: Principles of Active Surveillance, Principles of Surgery, and Follow-Up. *J Urol.* 2022;208(1):19-25.
85. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(17):1547-58.
86. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol.* 2020;77(6):713-24.
87. Hugosson J, Stranne J, Carlsson SV. Radical retropubic prostatectomy: a review of outcomes and side-effects. *Acta Oncol.* 2011;50 Suppl 1:92-7.

88. Horstmann M. Roboterassistierte radikale Prostatektomie 2017. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*. 2017;24.
89. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(7):645-57.
90. Stöver I, Feyer P. *Praxismanual Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg, GERMANY: Springer Berlin / Heidelberg; 2018.
91. Ernst Mutschler GG, Heyo K, Kroemer, Sabine Menzel, Peter Ruth. Regulation der Bildung von Sexualhormonen; Struktur und Funktion von Gonadotropin-Releasinghormon und Gonadotropinen. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie. 10, vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013. p. 404-8.
92. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399(10336):1695-707.
93. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-103.
94. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-102.
95. Krams M. Benigne Prostatahyperplasie. In: Kellner U, Frahm SO, Mawrin C, Krams M, editors. *Kurzlehrbuch Pathologie*. 3. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019.
96. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl*. 1989;2:33-50.
97. Russo GI, Urzì D, Cimino S. Chapter 1 - Epidemiology of LUTS and BPH. In: Morgia G, Russo GI, editors. *Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia*: Academic Press; 2018. p. 1-14.
98. Ackermann DK, Fehr J-L, Gross A-J, Hauri D, Huwe P, Jäger P, et al. Bei benigner Prostatahyperplasie. In: Hauri D, Jäger P, editors. *Checkliste Urologie*. 4., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2000.
99. Awenat S, Piccardo A, Carvoeiras P, Signore G, Giovanella L, Prior JO, et al. Diagnostic Role of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in Prostate Cancer Staging: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3).

100. T. B. Benignes Prostatasyndrom (BPS). Urologie: Hautmann, R.; Springer Berlin Heidelberg; 2010.
101. Bracher F. Phytotherapie der benignen Prostatahyperplasie. Der Urologe A. 1997;36(1):10-7.
102. Herdegen T.  $\alpha$ 1-Blocker: Senkung des Sphinktertonus. In: Herdegen T, editor. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
103. (Hrsg.) DGfrUeV. S2e-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Benigen Prostatasyndroms (BPS), Langversion 5.0, 2023, AWMF- Registernummer: 043-034,.
104. Liehn M, Lengersdorf B, Steinmüller L, Döhler R. OP-Handbuch : Grundlagen, Instrumentarium, OP-Ablauf. Berlin, Heidelberg, GERMANY: Springer Berlin / Heidelberg; 2020.
105. J.N. Cornu (Chair) MG, H. Hashim, T.R.W. Herrmann, S. Malde, C. Netsch, M. Rieken, V. Sakalis, M. Tutolo Guidelines Associates: M. Baboudjian, N. Bhatt, M. Creta, M. Karavitakis, L. Moris. Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology 2023; 2023.
106. Hfner K, Tunn U-W, Reich O, R,bben H. Operative Therapie des benignen Prostatasyndroms. Dtsch Arztebl International. 2007;104(36):A-2424.
107. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. Eur Urol. 2006;50(5):969-79; discussion 80.
108. Kuo RL, Paterson RF, Kim SC, Siqueira TM, Jr., Elhilali MM, Lingeman JE. Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP): A Technical Update. World J Surg Oncol. 2003;1(1):6.
109. 9.2 Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP). 2014 2014/11/17. In: Standardoperationen in der Urologie [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-95464>.
110. Herrmann TR, Liatsikos EN, Nagele U, Traxer O, Merseburger AS. EAU guidelines on laser technologies. Eur Urol. 2012;61(4):783-95.
111. McVary KT, Rogers T, Roehrborn CG. Rezūm Water Vapor Thermal Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results From Randomized Controlled Study. Urology. 2019;126:171-9.
112. Bhojani N, Bidair M, Kramolowsky E, Desai M, Doumanian L, Zorn KC, et al. Aquablation Therapy in Large Prostates (80-150 mL) for Lower Urinary Tract

Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: Final WATER II 5-Year Clinical Trial Results. *J Urol*. 2023;210(1):143-53.

113. Aquablation Therapy: The first and only image-guided, heat-free robotic therapy for BPH [cited 2023 16.12]. Available from: <https://www.procept-biorobotics.com/aquablation-therapy/>.

114. Tokarski AT, Leong JY, Roehrborn CG, Shvero A, Das AK. Aquablation of the prostate: a review and update. *Can J Urol*. 2021;28(S2):17-21.

115. Gilling P, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, et al. WATER: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Aquablation(®) vs Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol*. 2018;199(5):1252-61.

116. Desai M, Bidair M, Bhojani N, Trainer A, Arther A, Kramolowsky E, et al. WATER II (80-150 mL) procedural outcomes. *BJU Int*. 2019;123(1):106-12.

117. DATAtab: Online Statistics Calculator [Internet]. DATAtab e.U. 2024 [cited 23.07.2024]. Available from: <https://datatab.de>.

118. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: routledge; 2013.

119. Yilmaz M, Toprak T, Suarez-Ibarrola R, Sigle A, Gratzke C, Miernik A. Incidental prostate cancer after holmium laser enucleation of the prostate-A narrative review. *Andrologia*. 2022;54(3):e14332.

120. Cheng BK, Castellani D, Chan IS, Baker A, Gauhar V, Wroclawski ML, et al. Incidence, predictive factors and oncological outcomes of incidental prostate cancer after endoscopic enucleation of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2022;40(1):87-101.

121. C J, Y P, Sf B, Rj B. "More men die with prostate cancer than because of it" - an old adage that still holds true in the 21st century. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;26:100225.

122. Khan FA, Imam A, Hernandez DJ. Current Trends in Incidence and Management of T1a and T1b Prostate Cancer. *Cureus*. 2023;15(6):e40224.

123. Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC, Boitnott JK, Walsh PC. Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. *J Urol*. 1981;125(4):516-20.

124. Rajab R, Fisher G, Kattan MW, Foster CS, Møller H, Oliver T, et al. An improved prognostic model for stage T1a and T1b prostate cancer by assessments of cancer extent. *Mod Pathol*. 2011;24(1):58-63.

125. Abedali ZA, Calaway AC, Large T, Lingeman JE, Mellon MJ, Boris RS. The Role of Prostate Specific Antigen Monitoring after Holmium Laser Enucleation of the Prostate. *J Urol*. 2020;203(2):304-10.

126. Paul R, Knebel C, Randenborgh H, Kübler H, Alschibaja M, Günther M, et al. Inzidentelles Prostatakarzinom: Kann und soll die radikale Prostatektomie danach empfohlen werden? *Urologe A*. 2005;44:1052-8.

127. Leni R, Vertosick EA, van den Bergh RCN, Soeterik TFW, Heetman JG, van Melick HHE, et al. Oncologic Outcomes of Incidental Versus Biopsy-diagnosed Grade Group 1 Prostate Cancer: A Multi-institutional Study. *European Urology Open Science*. 2024;68:10-7.