

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
PROF. DR. MED. MAXIMILIAN BURGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**NEOADJUVANTE HORMONENTZUGSTHERAPIE VOR RADIKALER
PROSTATEKTOMIE BEIM PROSTATAKARZINOM –
EINFLUSS DER PERIOPERATIVEN HORMONENTZUGSTHERAPIE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Jacqueline Pia Suchanek

2025

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
PROF. DR. MED. MAXIMILIAN BURGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**NEOADJUVANTE HORMONENTZUGSTHERAPIE VOR RADIKALER
PROSTATEKTOMIE BEIM PROSTATAKARZINOM –
EINFLUSS DER PERIOPERATIVEN HORMONENTZUGSTHERAPIE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Jacqueline Pia Suchanek

2025

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Roman Mayr

2. Berichterstatter:

PD Dr. Christoph Nießen

Tag der mündlichen Prüfung:

24. März 2026

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	- 6 -
1.1	Anatomie und Physiologie der Prostata	- 6 -
1.1.1	Anatomie	- 6 -
1.1.2	Lage der Prostata	- 6 -
1.1.3	Makroskopischer Aufbau der Prostata	- 7 -
1.1.4	Mikroskopischer Aufbau der Prostata	- 7 -
1.1.5	Gefäßversorgung der Prostata	- 7 -
1.1.6	Innervation der Prostata	- 8 -
1.1.7	Sekret der Prostata	- 10 -
1.1.8	Physiologie der Prostata	- 10 -
1.2	Physiologie der Hoden und Nebennierenrinde	- 11 -
1.2.1	Physiologie der Hoden	- 11 -
1.2.2	Physiologie der Nebenniere	- 11 -
1.3	Epidemiologie und Pathophysiologie des Prostatakarzinoms	- 12 -
1.4	Therapieoptionen des Prostatakarzinoms	- 14 -
1.5	Wirkungsweise und Stellenwert der antiandrogenen Therapie	- 15 -
1.6	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	- 17 -
2	Material und Methoden	- 19 -
2.1	Patienten, Studiendesign und Datenbankaufbau	- 19 -
2.2	Statistische Auswertung	- 20 -
3	Ergebnisse	- 22 -
4	Diskussion	- 33 -
5	Zusammenfassung	- 41 -

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung:	Begriff:
ADT:	Androgen-Deprivationstherapie
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
ARSI:	Androgenrezeptor-Signalinhibitoren
ASA:	American Society of Anesthesiologists
BMI:	Body-Mass-Index
cm:	Zentimeter
cPSA:	Komplexiertes prostataspezifisches Antigen
DRU:	Digitale Rektale Untersuchung
ERAS:	Enhanced Recovery After Surgery
fPSA:	Freies prostataspezifisches Antigen
FSH:	Follikel-stimulierendes Hormon
g:	Gramm
g/dl:	Gramm pro Deziliter
GnRH:	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HIFU:	Hochintensivierter, fokussierter Ultraschall
HoLEP:	Holmium Laserenukleation der Prostata
IGRT-Technik:	Image guided radiotherapy (Bildgesteuerte Radiotherapie)
IMRT-Technik:	intensitätsmodulierte Radiotherapie/Strahlentherapie
IRE:	Irreversible Elektroporation
ISUP:	Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie
kg:	Kilogramm
kg/m ² :	Kilogramm pro Meter zum Quadrat (Einheit BMI)
KHK:	Koronare Herzkrankheit
LH:	Luteinisierendes Hormon
LHRH:	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
M:	Mittelwert (Statistischer Kennwert)
mm:	Millimeter
ng/ml:	Nanogramm pro Milliliter
N-Status:	Lymphknotenbefall

PAVK:	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCa:	Prostatakarzinom
pN-Status:	histopathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten
pT-Status:	pathologische Klassifizierung des Primärtumors
PSA:	Prostataspezifisches Antigen
PSMA-PET/CT:	Prostata-spezifisches-Membranantigen Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
p-Wert:	Überschreitungswahrscheinlichkeit für vorgegebene Schwelle (Statistik)
R-Status:	Residualtumorstatus
Rx:	Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
SD:	Standardabweichung (Statistischer Kennwert)
T-Status:	Ausdehnung des Primärtumors
tPSA:	Gesamtes prostataspezifisches Antigen
t-Test:	statistischer Test zum Vergleich zweier metrischer Variablen
TUR-P:	Transurethrale Resektion der Prostata
WHO:	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie der Prostata

Um die Fragestellung der vorliegenden Arbeit beantworten zu können, ist es von zentraler Bedeutung, einen Einblick in die Anatomie und Physiologie der Prostata zu erlangen.

1.1.1 Anatomie

Die Prostata ist eine unpaare, exokrine Drüse, die sich unterhalb der Harnblase befindet und die männliche Harnröhre (Urethra) umschließt (1). Als die klinisch wichtigste akzessorische Geschlechtsdrüse ist sie für die Produktion des Prostatasekrets verantwortlich. Dieses wird bei der Ejakulation in die Urethra abgegeben und der Samenflüssigkeit beigemischt (1, 2).

1.1.2 Lage der Prostata

Die Prostata befindet sich im kleinen Becken des Mannes. Sie liegt ohne Bezug zum Peritoneum urogenitale zwischen Harnblase und Diaphragma urogenitale (3). Das bedeutet, dass sie vollständig extraperitoneal liegt, genauer gesagt im Spatium extraperitoneale pelvis. Nach dorsal wird sie durch die Fascia retroprostatica, eine bindegewebige Faszie, von der Vorderwand des Rektums getrennt (3). Diese Nähe zum Rektum macht man sich bei der digital-rektalen Untersuchung (DRU) zunutze (4). Unterhalb der mittleren Plica transversalis (KohlrauschFalte) kann die Prostata ertastet werden, wodurch man einen Eindruck von ihrer Größe und Konsistenz erhält (4).

Die Glandulae vesiculosae (Samenbläschen) liegen der Harnblase dorsokaudal an. Ihr Ausführungsgang, der Ductus excretorius, vereinigt sich mit dem Ductus deferens. Zusammen bilden sie den Ductus ejaculatorius, der die Prostata durchzieht (5). Er ist etwa 1 cm lang. Die Ductus ejaculatorii münden auf dem Samenhügel (Colliculus seminalis) in die Urethra (3).

Bei gutartigen Erkrankungen der Prostata hat ihre anatomische Lage in Bezug zur Harnröhre eine entscheidende Rolle: Die Prostata umfasst die Harnröhre ringförmig (Pars prostatica urethrae). Eine Vergrößerung der Prostata kann die in Abschnitt 1.3 beschriebenen Probleme und Symptome verursachen (3).

1.1.3 Makroskopischer Aufbau der Prostata

Anatomisch wird die Prostata in drei Lappen (Lobus prostaticae dexter, Lobus prostaticae sinister und Lobus prostaticae medius) sowie den Isthmus prostaticae unterteilt. Ihr fester, kompakter Körper ist kastaniengroß (3 cm lang, 4 cm breit und 2 cm dick) und wiegt ca. 20-25 g (5).

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist von einer festen, bindegewebigen Kapsel, der capsula prostatica, umgeben. Das fibromuskuläre Stroma besteht aus einem bindegewebigen Gerüst mit einer beträchtlichen Menge glatter Muskulatur (6).

1.1.4 Mikroskopischer Aufbau der Prostata

Sie besteht aus etwa 30 bis 50 tubuloalveolären Einzeldrüsen, die etwa 15 bis 30 Ausführungsgänge (Ductuli prostatici) besitzen und um den Colliculus seminalis in den Pars prostatica der Urethra münden (1). Die Organkapsel hat einen fibroelastischen Charakter. Das Stroma ist bindegewebig, von vielen glatten Muskelzellen durchsetzt und steht mit der Kapsel in Verbindung. Es ist daher fibromuskulär (7). Die glatte Muskulatur ist für die Kompression der Prostatadrüsen verantwortlich und bewirkt damit die Austreibung des Prostatasekrets mit entsprechender mechanischer Kraft in die Urethra (3).

Im Parenchym finden sich Drüsenschläuche mit unterschiedlichen Lumina, die von dem Stand der apokrinen Sekretion abhängig sind. Das Epithel ist je nach sekretorischer Aktivität, hormoneller Situation und Alter einschichtig hochprismatisch oder mehrreihig hoch- oder isoprismatisch. Innerhalb des epithelialen Verbundes kommen endokrine Zellen vor, die u.a. Serotonin produzieren. Zudem sind viele Sekretgranula und -vakuolen enthalten, die u.a. die prostataspezifische saure Phosphatase enthalten (3). Im Lumen der Drüsen finden sich gehäuft 0,2-2 mm große eosinophile Körper (Prostatasteine), die aus Sekretbestandteilen und abgeschilferten Epithelzellen bestehen. Zudem ragen Schleimhautfalten in das Lumen, die auch glatte Muskelzellen enthalten können (3).

1.1.5 Gefäßversorgung der Prostata

Die paarige arterielle Gefäßversorgung erfolgt über die jeweilige A. iliaca interna → A. vesicalis inferior → Aa. prostaticae superior, medialis und inferior sowie über die apikalen Äste

aus der A. haemorrhoidalis media und der A. pudenda interna. Die arterielle Blutversorgung der Prostata erfolgt dabei im Wesentlichen über die „oberen Prostatapfeiler“. In diesen verlaufen die Aa. prostatae superiores aus der A. vesicalis inferior distal der Fusionslinie der beiden Blätter der Denonvillier-Faszie im Dreieck zwischen Blasen Hals und Prostatabasis im Mesoprostaticum. Dort perforieren sie die Prostatakapsel und dringen in das Drüsengewebe ein (6). Aus der A. prostatae des dorsolateralen Gefäßnervenbündels entspringen im Mesoprostaticum weitere kleine Äste, die die Prostatakapsel in der Mitte und am Apex perforieren und das Drüsengewebe mit Blut versorgen („mittlere“ und „untere“ Prostatapfeiler). Diese sind in der Regel klein und/oder variabel ausgebildet. Bei der nervenerhaltenden radikalen Prostatektomie werden sie im Zuge der Präparation des Gefäßnervenbündels schrittweise dargestellt, am Abgang geklippt und durchtrennt. Die venösen Abflüsse verlaufen über den Plexus venosus prostaticus und die Venae vesicales zur Vena iliaca interna (6). Lymphgefäße verlassen die Prostata über die Arterien und schließen sich dem Ductus deferens an. Dabei bestehen Verbindungen zu den Lymphbahnen der Harnblase und des Rektums (6).

In der Regel sind bei einer lymphogenen Metastasierung zunächst die obturatorischen und internen iliakalen Lymphknoten betroffen (8). Von der obturatorischen Lymphknotengruppe aus erfolgt der weitere Abtransport nach lateral und kranial unter den externen und internen Iliakalgefäßen hindurch zur Lymphknotengruppe der A. iliaca communis. Vom Gebiet der internen iliakalen Lymphknoten aus erfolgt der Abtransport zur Medialseite der V. iliaca communis und zu den präsakralen Lymphknoten. Von den Gefäßen der A. Iliaca communis und den präsakralen Lymphknotenstationen erfolgt der Lymphabfluss nach paracaval, interaortocaval und paraaortal. Aus dem Bereich des Apex prostatae gibt es einzelne Lymphbahnen, die direkt zur Iliaca-externa-Gruppe ziehen (8).

1.1.6 Innervation der Prostata

Die vegetative Innervation erfolgt über den Plexus prostaticus, der eine Fortsetzung des Plexus hypogastricus inferior ist. Die für die Muskelkontraktion verantwortlichen sympathischen Fasern induzieren folglich die Sekretion. Parasympathische Fasern aus den Rückenmarkssegmenten S3 und S4 verlaufen über die Nervi splanchnici pelvici zum Plexus hypogastricus inferior und stimulieren die Drüsentätigkeit. In der Prostata finden sich zudem

sensorische Fasern, die ins Sakralmark projizieren. In seltenen Fällen können auch ektope Strukturen wie Vater-Pacini-Körperchen auftreten (9, 10).

Die nervale Versorgung der Prostata mit kapselperforierenden Ästen der Nn. cavernosi ist von Relevanz, da bei einem frühen Kapseldurchbruch eines Prostatakarzinoms die Evasion grundsätzlich entlang der perforierenden Nerven (Perineuralscheideninfiltration) erfolgt. Darüber hinaus ist zu konstatieren, dass die Nerven des Plexus cavernosi entlang der Prostata und der membranösen Harnröhre zum Hilum penis verlaufen. In der Folge innervieren sie dort die Corpora cavernosa. In ihrer Funktion als nervale Mediatoren sind sie somit für die erektile Funktion von Bedeutung (11). Die präsynaptischen parasympathischen Fasern des N. pelvici entspringen dem Nucleus intermediolateralis der sakralen Rückenmarksegmente (S2–S5). Sie verbinden sich mit den präsynaptischen sympathischen Fasern des N. hypogastricus, der aus dem Nucleus intermediolateralis der thorakolumbalen Rückenmarksegmente (Th9–L1) stammt und in die Ganglien des Plexus pelvici gelangt. Dieser liegt beidseits der Seitenwand des Rektums und reicht distal etwa bis zur Höhe der Samenblasenspitzen. Daraus formen sich nach unten hin die Nn. cavernosi oder Nn. erigentes. Diese verlaufen außerhalb der Denonvillier-Faszie zwischen Prostatakapsel und viszeralem Blatt der endopelvinen Faszie im Mesoprostaticum entlang von Prostata und membranöser Harnröhre zum Hilum penis (11).

In topographisch-anatomischen Untersuchungen lassen sich Nervenfasern, die der Prostata anliegen, nahezu rundum nachweisen. Neuroanatomische Untersuchungen von Costello et al. (2011) zeigen allerdings, dass die für die Erektion verantwortlichen Nervenfasernzüge beidseits der dorsolateralen Region (Position 4–5 Uhr und 7–8 Uhr) liegen (11, 12). Dieses Erkenntnis ist von signifikanter Relevanz, da im Rahmen einer radikalen Prostatektomie mit Indikation zu einer eingeschränkten Radikalität zur Potenserhaltung eine Präparation und Schonung dieser Nerven von der Prostatakapsel erforderlich ist. Aufgrund der geringen makroskopischen Sichtbarkeit der Nerven ist es möglich, sich entweder auf die bekannte neuroanatomische Topographie zu stützen oder sich an den begleitenden Gefäßen zu orientieren (neurovaskuläres Bündel nach Walsh). Bei der Präparationstechnik nach Walsh et al. (1983; Walsh und Donker 1982) beginnt die Mobilisation des neurovaskulären Bündels am Apex prostatae und der Prostataseitenfläche in einer Höhe von etwa 3 Uhr und 9 Uhr. Von dort aus erstreckt sie sich nach dorsal (11, 13). Bei der hohen ventralen Mobilisation nach Menon (Veil of Aphrodite, Saveria et al., 2006) beginnt die Mobilisation der Nerven ventral bei etwa 2 Uhr und 10 Uhr

(11, 14). Es ist noch ungeklärt, ob diese zusätzlich ventral präparierten Nerven bei ihrer erfolgreichen Schonung eine funktionelle Bedeutung für den Erhalt der Erektion haben. Dabei ist zu

berücksichtigen, dass es in diesem Bereich ein zusätzliches Risiko einer Inzision der Prostatakapsel gibt (11).

1.1.7 Sekret der Prostata

Die Prostata trägt mit 15-30 % erheblich zur Samenflüssigkeit bei. Das von der Vorsteherdrüse produzierte Sekret ist bei einem pH-Wert von 6,4, leicht sauer, dünnflüssig, milchig und enzymreich (15). Es enthält zahlreiche Bestandteile wie Citrat, Zink, Prostaglandine, Phospholipide, Spermine und Phosphatasen. Außerdem wird das Prostata-spezifische Antigen (PSA), das für die Diagnostik des Prostatakarzinoms signifikant ist, in den Drüsen der Prostata gebildet und zusammen mit dem Sekret der Prostata bei der Ejakulation in die Harnröhre abgegeben. PSA ist eine Serinprotease, die das Protein Semenogelin-1 spaltet und somit das Ejakulat verflüssigt. Dadurch werden die Spermien schließlich beweglich (15).

Bei Männern wird PSA in den Epithelzellen der Prostata gebildet. Im Serum bildet der Großteil des PSA einen stabilen Komplex mit Serumproteinen (komplexiertes PSA, cPSA) und liegt daher in gebundener Form vor. Der Rest zirkuliert als freies PSA (fPSA). Beides zusammen wird als Gesamt-PSA (tPSA) bezeichnet (16, 17). Differentialdiagnostisch ist das Verhältnis von fPSA zu tPSA von Bedeutung, da bei Störungen der Prostataarchitektur größere Mengen PSA in den Blutkreislauf gelangen. Das tPSA ist ein wichtiger Marker, da bei erhöhten Werten in der Regel von einer Prostataerkrankung ausgegangen werden kann. Ursachen hierfür können neben malignen Erkrankungen der Prostata wie dem Prostatakarzinom auch eine benigne Prostatahyperplasie, eine Entzündung, ein Harnverhalt oder eine iatrogene Manipulation (z.B. DRU) sein (15).

1.1.8 Physiologie der Prostata

Wie die anderen akzessorischen Geschlechtsdrüsen ist die Prostata ein hormonsensitives Organ. Nach der Aufnahme von Testosteron aus dem Blutkreislauf wird es mittels Steroid-5 α -Reduktase insbesondere in Stromazellen in Dihydrotestosteron umgewandelt. Anschließend werden Wachstumsfaktoren freigesetzt, die die Proliferation des Drüsenepithels stimulieren.

Durch ihre Formveränderung beeinflusst die Prostata die Durchlässigkeit der Harnröhre. Während der Erektion bzw. Ejakulation verschließt sie die Harnröhre am Blasenausgang und

verhindert so die Durchmischung von Urin und Ejakulat, was sich negativ auf die Befruchtung auswirken würde.

Das Prostatasekret ist so zusammengesetzt, dass es im sauren Milieu der Vagina zu einer Verflüssigung des Spermas kommt. Dabei wird die hemmende Wirkung des Zinks auf die Proteasen aufgehoben (18).

1.2 Physiologie der Hoden und Nebennierenrinde

1.2.1 Physiologie der Hoden

Die männlichen Keimdrüsen, die Hoden, erfüllen zwei zentrale Funktionen. Einerseits sind sie der Ort der Spermatogenese, also der Produktion männlicher Gameten, der Spermien. Andererseits fungieren sie als endokrine Drüse und synthetisieren Androgene, die für die Ausbildung des typisch männlichen Phänotyps essenziell sind (19).

Die endokrine Funktion ist Teil der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Diese Achse wird in einem ausgewogenen Feedback-Mechanismus von Hormonen und Rezeptoren gesteuert. Kisspeptin und GnRH treiben das System an und steuern die Sekretion der hypophysären Gonadotropine LH und FSH. Diese beeinflussen wiederum den Hoden. LH stimuliert die Produktion von Testosteron und FSH wirkt auf die Sertoli-Zellen und provoziert eine Inhibin-Antwort. Testosteron und Inhibin regulieren in negativer Rückkopplung die Sekretion der Gonadotropine, was einen endokrinen Regelkreis entlang der Hypothalamus-Hypophysen-GonadenAchse bewirkt. Für eine vollständige Spermatogenese sind FSH und die Androgenwirkung essenziell. Testosteron und seine Metaboliten, insbesondere Dihydrotestosteron und Estradiol, sind für die normale Entwicklung zahlreicher Zielorgane im männlichen Körper unerlässlich, beispielsweise für Haar- und Bartwuchs, Stimmlage, Knochenstoffwechsel, Muskulatur und Fettverteilung (19).

1.2.2 Physiologie der Nebenniere

Die paarig angelegte Nebenniere (Glandula suprarenalis) ist eine endokrine Drüse. Sie besteht aus zwei embryologisch und funktionell unterschiedlichen Anteilen: Der Nebennierenrinde (Cortex) und dem Nebennierenmark (Medulla). Letzteres kommt die Funktion eines

sympathischen Paraganglions zu. Es sezerniert die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Die Wirkungen der Katecholamine sind vielfältig und hängen vom jeweiligen Rezeptor ab, an dem sie eine Signalkaskade auslösen. Verallgemeinert kann man sagen, dass sie den Körper in Stresssituationen aktivieren und beispielsweise den Blutdruck, das Herzzeitvolumen und den Blutglukosespiegel steigern (Kampf-oder-Flucht-Reaktion). Aus der dreischichtigen Nebennierenrinde stammen die Mineralokortikoide, Glukokortikoide und Androgene (20).

1.3 Epidemiologie und Pathophysiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes. Im Jahr 2022 gab es etwa 74.895 Neuerkrankungen an Prostatakarzinom. Nach einem Anstieg zu Beginn der 2000er Jahre zeigt die altersstandardisierte Erkrankungsrate seit 2011 einen leichten Rückgang und ist in den letzten Jahren weitgehend stabil geblieben (21).

Die Einführung des PCa-Screenings und die regelmäßige Bestimmung des prostataspezifischen Antigens haben in den letzten 20 Jahren zu einer Stadienverschiebung von fortgeschrittenen Karzinomen hin zu lokalisierten, gut differenzierten Tumoren geführt, die häufig keinen Einfluss auf die Lebenserwartung haben (22, 23, 24).

In etwa 90 % der Fälle zeigen sich initial pathologische Veränderungen in der peripheren Zone der Prostata (25). Von dort aus kann sich der Tumor in Richtung des zentralen Bereichs der Prostata ausbreiten oder die Prostatakapsel durchbrechen und in das periprostatische Fett- und Bindegewebe infiltrieren (25).

Zur klareren Klassifikation und Prognosebewertung wurde das Grading nach Gleason eingeführt (26). Der Gleason-Score ist die am weitesten verbreitete Skala zur Beurteilung des Grades des PCa (27). Diese Einteilung basiert auf dem Drüsenmuster und nicht auf den zytologischen Veränderungen der Tumorzellen. Das Grading ermöglicht Einschätzungen zur Prognose und zur Beurteilung der Resektionsfläche. Neben dem Gleason-Score spielt auch die TNM-Klassifikation eine bedeutende Rolle und wird üblicherweise für die Einstufung von Tumoren verwendet (28). Des Weiteren ist die d'Amico-Klassifikation zu erwähnen. Bei der d'Amico-Klassifikation handelt es sich um ein System zur Risikostratifizierung bei PCa, das auf dem PSAWert, dem Gleason-Score und dem Tumorstadium (cT) basiert. Sie ist prognostischer Natur und beruht auf der histologischen Beurteilung der Drüsenmorphologie der

Prostata. Durch die Einteilung von PCa in Niedrig-, Mittel- und Hochrisikogruppen ist eine präzisere Prognose bezüglich des Rezidivrisikos nach der Behandlung möglich (29). Ein niedriges Risiko (low-risk PCa) liegt vor, wenn der PSA-Wert kleiner als 10 ng/ml ist, der Gleason-Score 6 beträgt und der cT-Wert (klinische T-Kategorie) 1c/2a ist. Ein mittleres Risiko (intermediate-risk PCa) besteht bei einem PSA-Wert von 10–20 ng/ml, einem Gleason-Score von 7 und einem cT2bTumor. Ein hohes Risiko (high-risk PCa) besteht, wenn der PSA-Wert über 20 ng/ml liegt, der Gleason-Score ≥ 8 beträgt und der cT-Wert 2c ist (29).

In der Urologie dient die digitale rektale Untersuchung (DRU) dazu, die Konsistenz, Größe und Oberfläche der Hinterwand der Prostata zu beurteilen. Diese rektale Untersuchung wird ab dem 45. Lebensjahr empfohlen und gehört zur Routineuntersuchung beim Allgemeinarzt (25). Ein positiver Tastbefund erfordert eine zusätzliche Biopsie der Prostata zur Abklärung. Es ist ratsam, vor der DRU eine Blutprobe für die Messung des prostataspezifischen Antigens (PSA) zu entnehmen, da der PSA-Wert durch die Palpation beeinflusst werden kann und somit möglicherweise zu einem erhöhten Ergebnis führen könnte (30).

Das PSA ist ein prostataspezifischer Marker, der als Indikator in der Früherkennung und in der Nachsorge von Prostatakarzinomen verwendet wird (17, 31). Ein erhöhter PSA-Wert oder ein Anstieg im Verlauf können auf ein Prostatakarzinom hindeuten. Wichtig ist jedoch, dass ein erhöhter PSA-Wert auch bei gutartiger Prostatahyperplasie, Entzündungen oder eben durch Manipulationen an der Prostata (z.B. Orgasmus beim Geschlechtsverkehr) möglich ist. Um einen aussagekräftigen PSA-Wert zu erhalten, darf der Urinstatus außerdem keinen Infekt aufweisen (17, 31).

Über die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist bis heute wenig Definitives bekannt. Es gibt jedoch bestimmte Faktoren, die das Risiko einer Erkrankung an Prostatakarzinom erhöhen können. Das Alter gilt als der größte Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms. Dieser Krebs tritt bei jungen Männern nahezu nicht auf, ist jedoch im höheren Alter gehäuft anzutreffen (25). Ein weiterer wesentlicher Risikofaktor ist die familiäre Veranlagung bzw. Häufung. Männer, deren Väter und/oder Brüder an einem Prostatakarzinom erkrankt sind bzw. waren, haben ein doppelt so hohes Risiko, ebenfalls daran zu erkranken. Die erbliche Vorbelastung erhöht zudem das Risiko, bereits in jüngeren Jahren an Prostatakarzinom zu erkranken (25). Ein erhöhtes Risiko besteht auch in Bezug auf bestimmte ethnische

Zugehörigkeiten (32, 33). So weisen insbesondere Männer afrikanischer Herkunft im Vergleich zur übrigen Weltbevölkerung deutlich erhöhte Inzidenzraten auf. Die niedrigsten Inzidenzraten finden sich dagegen bei Männern asiatischer Herkunft (32, 33). Ob ein bestimmter Lebensstil das Risiko für die Entstehung des Prostatakarzinoms erhöht, ist nicht zweifelsfrei bewiesen. Es wird jedoch angenommen, dass Faktoren wie Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung (z. B. übermäßiger Zuckerkonsum und eine fettreiche Nahrung) sowie Rauchen und Alkoholkonsum das Risiko für eine Krebserkrankung erhöhen (25).

1.4 Therapieoptionen des Prostatakarzinoms

Bei einem nicht metastasiertem Prostatakarzinom steht die kurative Therapie an erster Stelle. Gemäß Leitlinie sind die primären Therapieoptionen die aktive Überwachung, die radikale Prostatektomie sowie die perkutane und interstitielle Strahlentherapie (25).

Die S3-Leitlinie empfiehlt, die „aktive Überwachung“ (active surveillance), d.h. die präzise Überwachung des Tumors inklusive regelmäßiger Kontrollbiopsien mit kurativer Intention und definitiver kurativer Therapie bei Tumorprogress, klar von der palliativen Strategie "Watchful Waiting“ abzugrenzen, die nur symptomatische Behandlungen vorsieht und bei Tumorprogression bei Patienten mit einer Lebenserwartung von unter 10 Jahren angewendet wird (25).

Die radikale Prostatektomie ist ein kuratives chirurgisches Verfahren, das vor allem bei Prostatakarzinomen eingesetzt werden sollte, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreicht werden kann. Das Ziel besteht darin, die Exstirpation der Prostata mit der Kapsel, den Endstücken der Samenleiter und den Samenblasen mit einem tumorfreien Resektionsrand komplett zu entfernen. Die Kontinuität des infravesikalen Abflusses wird durch eine direkte Anastomose zwischen dem Urethrastumpf und dem Blasenhal mit resorbierbarem Fadenmaterial hergestellt (34-38). Bei Patienten mit klinisch diagnostiziertem Prostatakarzinom verlängert die radikale Prostatektomie im Vergleich zu einer überwiegend konservativen Therapie das Überleben (39). Bei durch Screening diagnostizierten Patienten mit überwiegend Tumoren geringen Risikos konnte kein Unterschied im Überleben zwischen den Therapiestrategien radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und (überwiegend PSA-gestützter) aktiver Überwachung nachgewiesen werden (Neal et al., 2020) (40). Der Gewinn an Lebenserwartung durch eine radikale Prostatektomie gegenüber einer weitgehend

konservativen Therapie liegt bei überwiegend klinisch diagnostizierten Prostatakarzinom bei 1-2 Jahren (39). Bei der radikalen Prostatektomie gibt es verschiedene Operationsverfahren: Die retropubische radikale Prostatektomie, die radikale perineale Prostatektomie, die laparoskopische Prostatektomie und die roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie. Bei den beiden laparoskopischen Methoden verlieren die operierten Männer weniger Blut und benötigen seltener Bluttransfusionen. Im Vergleich zur retropubischen Prostatektomie benötigen sie nach dieser Operation weniger Schmerzmittel, tragen den Katheter kürzer und müssen auch weniger lange im Krankenhaus bleiben. Dafür dauert die Operation etwas länger (37). Aufgrund der derzeit noch unzureichenden Studienlage lässt sich nicht abschließend bewerten, welches Operationsverfahren die besten Ergebnisse hinsichtlich Überlebens, Komplikationsraten, Inkontinenz und Impotenz zeigt. Wenn es die Tumorchirurgie zulässt und präoperativ eine ausreichende erektile Funktion vorliegt, kann bei allen Methoden das neurovaskuläre Bündel, das parallel zur Prostata verläuft und dieser aufliegt, geschont werden, um die Kontinenz und Erektionsfähigkeit zu verbessern (25).

Die perkutane Strahlentherapie hat in den letzten Jahrzehnten eine rasante Weiterentwicklung vollzogen, die sich insbesondere in der kurativen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms widerspiegelt. Sowohl die biologischen Grundlagen (Kombinationstherapien, Fraktionierungsschemata, Dosisescalation) als auch die technischen Grundlagen (3D-konformale, intensitätsmodulierte Strahlentherapie, bildgestützte Bestrahlung) haben die Qualität und die Sicherheit der Strahlentherapie deutlich gesteigert und zu einem verbesserten onkologischen Ergebnis geführt. Die perkutane dosis-eskalierte Strahlentherapie soll in IMRT-Technik unter Einsatz bildgeführter Techniken (IGRT-Technik) durchgeführt werden. Dabei sollen die Patienten mit Prostatakarzinom aller Risikogruppen bei Verwendung einer Standardfraktionierung mit einer Dosis von mindestens 74,0 Gy bis ca. 80 Gy bestrahlt werden. Der Stellenwert der moderathypofraktionierten Strahlentherapie ist trotz zahlreicher abgeschlossener Phase-III-Studien nicht abschließend geklärt, da insgesamt keine ausreichend langen Nachbeobachtungszeiten vorliegen (25). Im Falle eines intermediären oder hohen Risikoprofils wird zudem durch die Leitlinien eine Ergänzung der Radiatio um eine antiandrogene Therapie empfohlen (25, 41).

1.5 Wirkungsweise und Stellenwert der antiandrogenen Therapie

Bei der antiandrogenen Therapie (auch Hormonentzugstherapie oder Androgendeprivationstherapie (ADT)) wird die Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms ausgenutzt. Androgene stimulieren das Wachstum, die Funktion und die Proliferation der Prostatazellen. Testosteron ist essenziell für die Vermehrung der Prostatakarzinomzellen. Die Hoden sind die Quelle dieses Androgens, wobei 5–10 % auf Androstendion, Dehydroepiandrosteron und dessen Sulfat entfallen, die in der Nebenniere produziert werden. Die Testosteronsekretion wird hypothalamisch-hypophysär reguliert. Wird den Prostatazellen die androgene Stimulation entzogen, tritt der programmierte Zelltod ein. Dies ist das Prinzip der androgenentziehenden Hormontherapie des Prostatakarzinoms, beispielsweise durch die bilaterale Orchiectomie. Anstelle dieses klassischen Prinzips setzt man heute LHRH-Analoga, Antiandrogene und 5- α -Reduktase-Inhibitoren ein (42).

Eine alleinige Hormonentzugstherapie ist jedoch keine kurative Therapie für das Prostatakarzinom. Bei Patienten, die sich weder einer Operation noch einer Bestrahlung unterziehen möchten, kann sie als alleinige Therapie durchgeführt werden: „Für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen, ist eine hormonablativ Therapie nach ausführlicher Aufklärung eine Option“ (25). Es gibt Situationen beim lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, in denen die Hormonentzugstherapie als unterstützende Maßnahme empfohlen wird, um die Wirkung der kurativen lokalen Therapie zu verbessern. Dies umfasst, wie oben erwähnt, die Radiotherapie bei Prostatakarzinomen der intermediären und hohen Risikogruppe. Die Mehrzahl der Patienten erhält jedoch eine Hormonentzugstherapie, wenn zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen vorhanden sind oder das Karzinom nach einem vorherigen kurativen Therapieversuch fortgeschritten ist. Bei diesen Patienten stellt die antiandrogene Therapie die Basis einer dauerhaften Systemtherapie dar, die um weitere Inhibitoren des Androgenrezeptorsignalweg und/oder Chemotherapien ergänzt werden kann.

Analog zu anderen Tumorentitäten, wie dem Urothelkarzinom der Harnblase, bei dem durch eine neoadjuvante, also präoperativ durchgeführte, Chemotherapie eine Reduktion des Tumervolumens und somit möglicherweise eine bessere Operabilität erreicht werden kann (43), besteht auch beim Prostatakarzinom die Fragestellung nach einer besseren Operabilität durch eine neoadjuvante Therapie. Trotz gründlicher Untersuchung dieser Frage konnte für eine

neoadjuvante Androgenentzugstherapie vor radikaler Prostatektomie kein Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden (25, 44).

In dem Begleittext zur S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass die Datenlage noch unzureichend ist, der klinische Nutzen unklar ist und die histopathologische Begutachtung des Prostatektomiepräparates erschwert ist (25). Daher wird die neoadjuvante Hormonentzugstherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom in der S3-Leitlinie nicht empfohlen (25).

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden zahlreiche Studien zum Einsatz einer neoadjuvanten Behandlung mit konventioneller Androgenentzugstherapie durchgeführt. Diese Therapie umfasst luteinisierendes Hormon freisetzende Hormonagonisten oder -antagonisten sowie Antiandrogene als Erstlinienbehandlung. Trotz der Ergebnisse dieser Studien, die eine Verringerung der positiven chirurgischen Ränder und des Tumervolumens belegen, konnte kein Vorteil hinsichtlich schwerwiegender onkologischer Endpunkte wie krebssbedingtem Tod nachgewiesen werden (45). Die Einführung der Inhibitoren des Androgenrezeptorsignalweges (ARSI) wie Abirateron, Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid hat das Interesse an einer neoadjuvanten Hormonentzugstherapie bei Prostatakarzinom mit hohem Risiko erneut geweckt. Die Kombination aus Androgenentzugstherapie und ARSI hat bei metastasierendem kastrationsresistentem, nicht-metastasierendem kastrationsresistentem sowie metastasierendem hormonsensiblen Prostatakrebs signifikante Überlebensvorteile gezeigt. Die meisten Studien zu neoadjuvanten ARSIs verwenden pathologische Endpunkte als Surrogat für langfristige onkologische Ergebnisse (45). Dennoch besteht kein Konsens über die optimale Definition des pathologischen Ansprechens nach einer neoadjuvanten Hormonentzugstherapie (45).

„Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, lautet die Empfehlung der Leitlinie, vor radikaler Prostatektomie keine neoadjuvante hormonablativ Therapie durchzuführen.“ (25). Das bedeutet, dass eine solche Therapie in Einzelfällen mit dem Ziel einer besseren Resektabilität erwogen werden kann (25).

1.6 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Auswirkungen der beschriebenen Hormonentzugstherapie auf den Tumor, sowie deren Einfluss auf das nachfolgende operative

Vorgehen. Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen Januar 2019 und Dezember 2022 aufgrund ihres Prostatakarzinoms im Rahmen einer radikalen Prostatektomie am St.-Josef-Klinikum Regensburg operiert wurden. Mit über 1.565 operierten Patienten im angegebenen Zeitraum ist die Kohorte dieser retrospektiven Arbeit groß. Genauer betrachtet wurden die 151 Patienten, die sich vor der radikalen Prostatektomie einer Hormonentzugstherapie unterzogen. Sie bilden die Basis für die Untersuchungen. Als Ausschlusskriterium galten operierte low-risk-Prostatakarzinome.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten, Studiendesign und Datenbankaufbau

Die vorliegende Arbeit schließt insgesamt 1.565 Patienten ein, die sich im Zeitraum vom 04.01.2019 bis zum 27.12.2022 aufgrund eines Prostatakarzinoms einer Prostatektomie in der Klinik für Urologie am Caritas-Krankenhaus St. Josef, Lehrstuhl der Universität Regensburg, unterzogen hatten, davon 151 einer zusätzlichen neoadjuvanten Hormonentzugstherapie. Die Datenerhebung basierte auf den jeweiligen Patientenkrankenakten der Klinik. Das Datenmaterial aus Anamnesebögen, Anästhesie-Protokollen, Arztbriefen, Untersuchungs- und Operationsberichten wurde dem im St. Josef Caritas-Krankenhaus verwendeten Krankenhausinformationssystem MCC® (Meierhofer AG, München, Deutschland) entnommen und in eine Datenbank übertragen, die schließlich retrospektiv analysiert wurde. Die Datenerhebung wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg bewilligt (Votum Nr.23-3391-104).

Insgesamt beinhaltete die Datenbank 54 verschiedene Parameter. Erfasst wurden zunächst das Operationsdatum und die Dauer des Krankenhausaufenthalts, das Alter zum Zeitpunkt der Operation sowie der BMI des jeweiligen Patienten zum Zeitpunkt der Operation. Die untersuchten Aspekte umfassten das präoperative Staging mit dem initialen PSA-Wert, die Risikoklasse nach d'Amico und die Familienanamnese sowie die präoperative Therapieparameter wie die Einnahme einer Hormonentzugstherapie, den Wirkstoff der Hormonentzugstherapie und ihre Dauer. Ebenfalls betrachtet wurden der präoperative Gleason-Score der Prostatabiopsie und die präoperative klinische Untersuchung (DRU). Bezüglich der Operation selbst wurden die Durchführung einer Lymphadenektomie, die Anwendung der nerve-sparing-Technik und die Dauer der Operation erfasst.

Anschließend wurden der American Society of Anesthesiologists (ASA)-Score und Vorerkrankungen, die potenziell mit dem Auftreten von Prostatakarzinomen in Zusammenhang stehen könnten, notiert. Die Klassifikation der ASA ist weltweit verbreitet und wird in vielen klinischen und wissenschaftlichen Zusammenhängen als System zur Risikoklassifizierung operativer Patienten verwendet (46). Zu diesen begünstigenden Komorbiditäten gehörten Diabetes mellitus, thromboembolische Erkrankungen, sowie eine Vorgeschichte der abdominalen Chirurgie. Außerdem wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren, Nikotinkonsum und eine positive Familienanamnese bezüglich des Prostatakarzinoms vermerkt. Zu den

kardiovaskulären Risikofaktoren zählten Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), arterielle Hypertonie, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern oder Herzrhythmusstörungen.

Zudem wurden transurethrale Voroperationen der Prostata erfasst. Die transurethrale Prostataresektion (TUR-P) ist ein chirurgisches Verfahren zur Teilresektion der Prostata (47, 48). Die Holmium-Laserenukleation der Prostata (HoLEP) ist ein endoskopisches Verfahren zur Desobstruktion der Prostata (49). HIFU ist die Abkürzung für „hochintensivierter, fokussierter Ultraschall“. Bei dieser minimal-invasiven Methode zur lokalen Behandlung von Prostatakarzinomen werden Tumore mittels energiereicher Ultraschallwellen abladiert (50, 51). Zusätzlich wurde die Einnahme von α -Rezeptorenblocker wie z.B. Tamsulosin und die Antikoagulation bzw. Antiaggregation vermerkt.

Aus dem histologischen Befund konnten das pathologische Staging, das Prostatagewicht, die Perineuralscheideninfiltration, die befallenen bzw. entnommenen Lymphknoten, der GleasonScore und Informationen zum Resektionsrand gewonnen werden. Für das Tumorgrading wurde die ISUP-Klassifikation 2014 (International Society of Urological Pathology) verwendet (49). Die histopathologischen Präparate wurden nach dem AJCC-Staging-System 2017 für PCa (pT- und pN-Status) klassifiziert (53).

Betrachtet wurden folgende operative Faktoren: Das postoperative Zystogramm, peri-/postoperative Komplikationen, wie postoperative Lymphozelen und Belastungsinkontinenz bei Entlassung aus der Klinik. Die Belastungsinkontinenz kann nach Ingelman-Sundberg in drei Grade eingeteilt werden (54). Die abdominale Drainage, die in allen Fällen gelegt wurde, wurde je nach Fördermenge im Verlauf entfernt. Informationen über den Blutverlust wurden durch die prä- und postoperativ bestimmte Hämoglobin-Konzentration ermittelt.

Es wurden die klinischen, perioperativen und histopathologischen Kriterien bewertet und deren Verteilung bei Patienten mit und ohne neoadjuvanter Hormonentzugstherapie vor Prostatektomie verglichen.

2.2 Statistische Auswertung

In die vorliegende Analyse wurden ausschließlich Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 6 eingeschlossen. Ziel war es, den Einfluss einer präoperativen Hormonentzugstherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom zu untersuchen. Dabei wurde ein Vergleich zwischen den Patienten, die vor der Operation eine Hormonentzugstherapie erhielten, und jenen, die keine Hormonentzugstherapie bekamen, vorgenommen. Neun Patienten mit fehlenden Angaben zur Hormonentzugstherapie wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die Datenanalyse wurde das Statistikprogramm SPSS Statistikprogramms SPSS Statistics IBM© Version 29.0 (Chicago, Illinois, USA) verwendet.

Für den Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich metrischer Variablen wurden je nach Erfüllung der Testvoraussetzungen entweder ein zweiseitiger t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der Shapiro-Wilk-Test wurde verwendet, um die Normalverteilung der Variablen zu überprüfen und der Levene-Test zur Prüfung der Varianzhomogenität. War einer dieser Tests signifikant, was darauf hindeutet, dass die Annahmen des t-Tests (Normalverteilung der Daten und Varianzgleichheit) verletzt wurden, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Andernfalls kam der t-Test zum Einsatz. Ein signifikanter t-Test deutet darauf hin, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied im Mittelwert der untersuchten Variablen zwischen den beiden Gruppen gibt. Ein signifikanter Mann-Whitney-U-Test zeigt hingegen, dass die Verteilung der untersuchten Variablen zwischen den Gruppen unterschiedlich ist. Beide Tests prüfen die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Ein p-Wert unter 0,05 weist darauf hin, dass diese Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal 5 % abgelehnt werden kann.

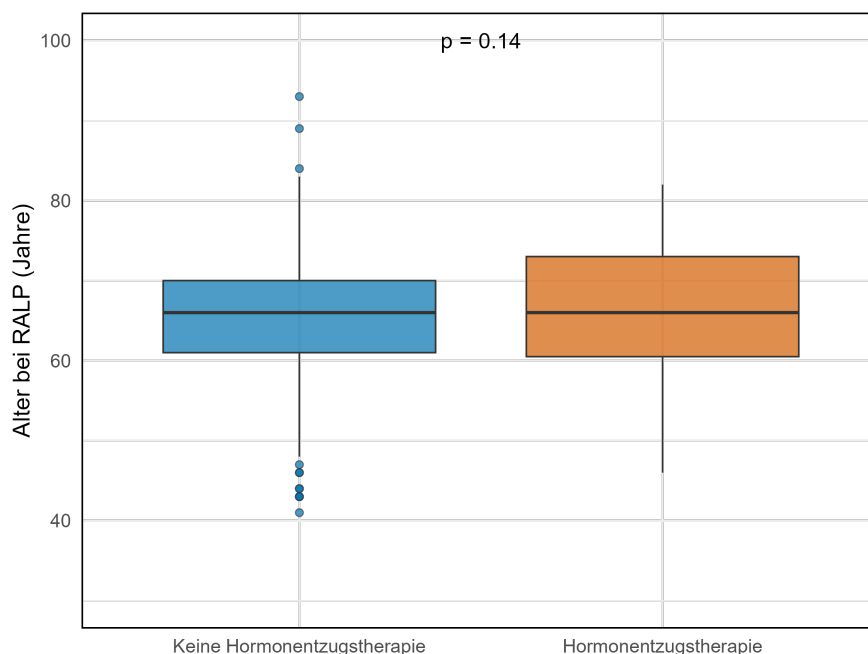
Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, sofern die erwarteten Zellhäufigkeiten in den Kreuztabellen über 4 lagen. Anderenfalls kam der Fisher-Exact-Test zum Einsatz. Ein signifikanter Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Exact-Test deutet darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen den untersuchten kategorialen Variablen besteht, d.h., die Verteilung der Kategorien ist abhängig von der Gruppenzugehörigkeit.

Für alle durchgeführten Tests wurde das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt. P-Werte unter diesem Schwellenwert wurden somit als Hinweis auf statistisch signifikante Unterschiede oder Abhängigkeiten interpretiert.

3 Ergebnisse

Die vorliegende Analyse basiert auf einer Gesamtstichprobe von 1.565 Patienten, die im Zeitraum vom 04.01.2019 bis zum 27.12.2022 eine radikale Prostatektomie erhielten. Von diesen 1.565 Patienten hatten 1.405 keine neoadjuvante Hormonentzugstherapie erhalten, 127 Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormonentzugstherapie von weniger als 3 Monaten, und 24 Patienten hatten eine neoadjuvante Hormonentzugstherapie von mehr als 3 Monaten erhalten.

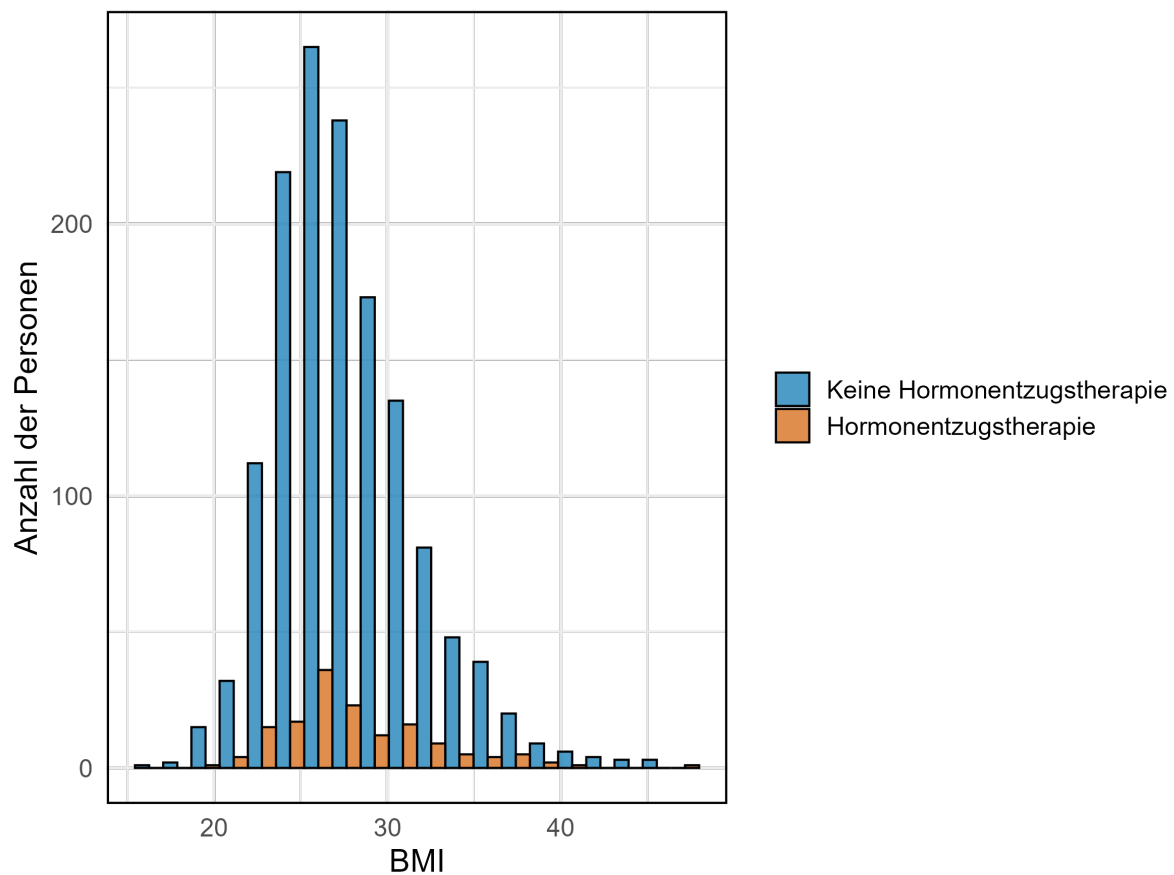
Das Durchschnittsalter der Probanden der Gruppe ohne Hormonentzugstherapie lag bei 65,40 Jahren ($SD = 6,87$), wobei das Alter zwischen 41 und 93 Jahren variierte. Der Median betrug 66 Jahre, und der Interquartilsabstand lag zwischen 61 und 70 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten der Gruppe mit Hormonentzugstherapie lag bei 66,60 Jahren ($SD = 7,72$) mit einer Altersspanne von 46 bis 82 Jahren. Der Median dieser Gruppe betrug ebenfalls 66 Jahre und der Interquartilsabstand lag zwischen 60,5 und 73 Jahren. Es konnte schlussfolgernd kein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,136$).



Graphik 1: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie

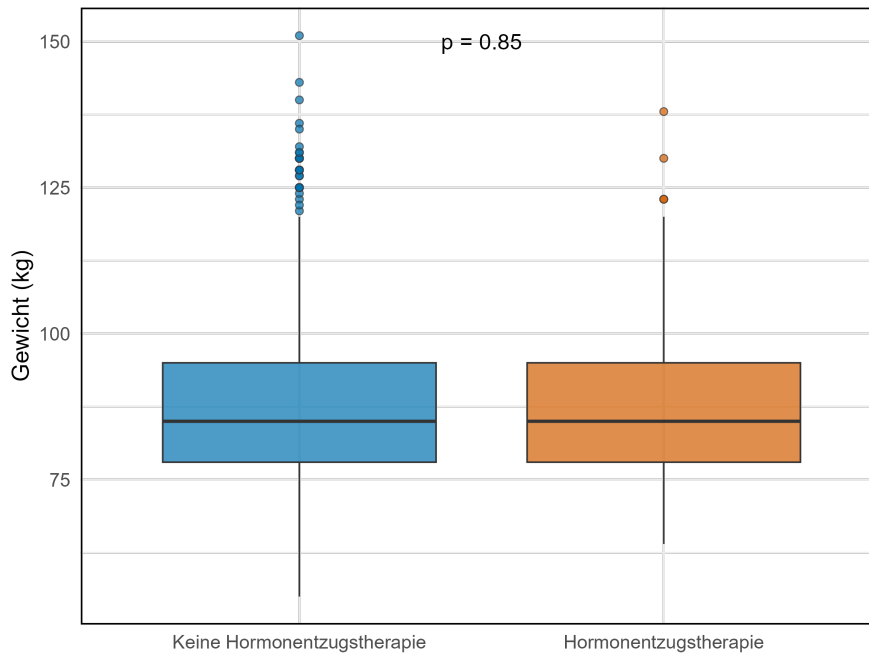
Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) der Patienten ohne Hormonentzugstherapie betrug $27,90 \text{ kg/m}^2$ ($SD = 4,04$) bei einer Spannweite von $16,60 \text{ kg/m}^2$ bis $45,70 \text{ kg/m}^2$. Der

Median war 27,3 kg/m² mit einem Interquartilsabstand von 25 kg/m² bis 30 kg/m². Im Durchschnitt hatten Patienten der Gruppe mit Hormonentzugstherapie einen BMI von 28,10 kg / m² (SD = 4,42) mit einer Spannweite von 20,10 kg/m² bis 47,50 kg/m². Der Median dieser Gruppe betrug 26,9 kg/m² mit einem Interquartilsabstand von 25,04 kg/m² bis 30,6 kg/m². Es stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen heraus (p = 0,934).



Graphik 2: BMI der Patienten

Die Patienten der Gruppe ohne Hormonentzugstherapie wogen im Durchschnitt 87,3 kg (SD = 13,7) bei einer Gewichtsspanne von 55 bis 151 kg, einem Median von 85 kg und einem Interquartilsabstand von 78 bis 95 kg. Die Patientengruppe, die eine Hormonentzugstherapie erhielt, wog im Durchschnitt 87,5 kg (SD = 14,5) mit einer Gewichtsspanne von 64 bis 138 kg. Der Median betrug 26,9 kg und der Interquartilsabstand war von 25,4 kg bis 30,6 kg. Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,848) zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.



Graphik 3: Körpergewicht der Patienten

Der präoperative PSA-Wert lag bei den Patienten der Gruppe ohne Hormonentzugstherapie im Median bei 11,6 ng/ml (SD = 25,5) mit einer großen Spanne von 0,26 ng/ml bis 742 ng/ml. Durchschnittlich lag dieser Wert bei der Hormonentzugstherapie-Gruppe bei 38,3 ng/ml (SD = 69,3) mit einer Spanne von 0,3 ng/ml bis 522 ng/ml. Beide Gruppen zeigten sich mit statistisch signifikantem Unterschied ($p < 0,001$).

Im Rahmen des präoperativen Stagings wurde der Gleason-Score der Patienten, die keine Hormonentzugstherapie erhalten hatten, präoperativ ausgewertet. 351 Patienten (25 %) hatten einen Gleason-Score von 6; 488 Patienten (34,7 %) einen Gleason-Score von 7a; 274 Patienten (19,5 %) einen Gleason-Score von 7b; 194 Patienten (13,8 %) einen Gleason-Score von 8; 91 Patienten (6,5 %) einen Gleason-Score von 9; 5 Patienten (0,4 %) hatten einen Gleason-Score von 10 und bei 2 Patienten konnte kein Wert ermittelt werden. Im Vergleich wurde der GleasonScore der Patienten, die eine Hormonentzugstherapie erhielten, betrachtet: 7 Patienten (4,6 %) hatten einen Gleason-Score von 6; 19 Patienten (12,6 %) hatten einen Gleason-Score von 7a; 20 Patienten (13,2 %) hatten einen Gleason-Score von 7b. Die meisten dieser Patientengruppe (55 Patienten, 36,4 %) hatten einen Gleason-Score von 8. 43 Patienten (28,5 %) hatten einen Gleason-Score von 9 und 7 Patienten (4,6 %) hatten einen Gleason-Score von 10. Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der

Hormonentzugstherapie und dem präoperativen Gleason-Score ($p < 0,001$). Zur Untersuchung dieses Zusammenhangs wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen.

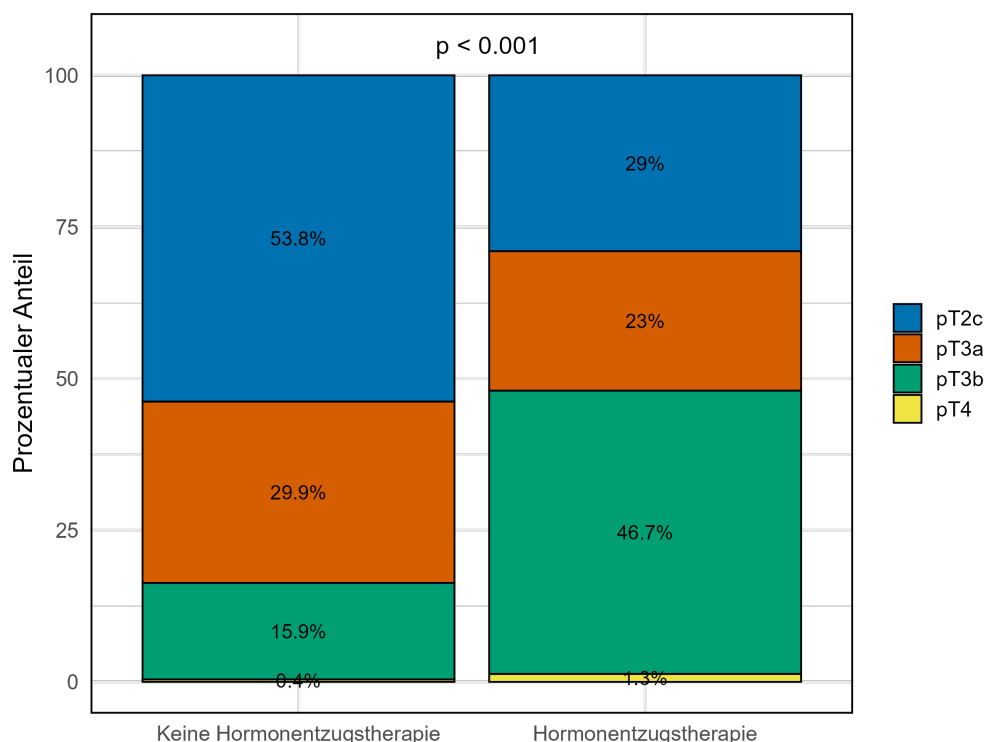
Innerhalb der Patientengruppe, die keine Hormonentzugstherapie erhalten hatten, wiesen 1.020 Patienten (72,6%) keinen präoperativ-suspekten Tastbefund auf. Bei 91 Patienten (6,5 %) wurde ein linksseitiger suspekter Tastbefund; bei 147 Patienten (10,5 %) ein rechtsseitiger suspekter Tastbefund und bei 122 Patienten (8,7 %) ein beidseitiger suspekter Tastbefund festgestellt. Bei 25 Patienten konnten keine Daten zu den Tastbefunden ermittelt werden. Dem gegenüber stehen die Werte der Patientengruppe, die eine Hormonentzugstherapie erhalten haben: 83 Patienten (55 %) hatten keinen suspekten Tastbefund; 7 Patienten (4,6 %) hatten einen linksseitigen suspekten Tastbefund; 20 Patienten (13,2 %) hatten einen rechtsseitigen suspekten Tastbefund; 40 Patienten (26,5 %) hatten einen beidseits suspekten Tastbefund und bei einem Patienten konnte kein Tastbefund ermittelt werden. Auch hier besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Hormonentzugstherapie und einem auffälligen digitalen Tastbefund der Prostata ($p < 0,001$).

Bezüglich Voroperationen hatten 1.347 Patienten (95,9 %) der Patientengruppe ohne Hormonentzugstherapie keine vorzuweisen. 45 Patienten (3,2 %) hatten sich bereits einer TUR-P /HOLEP unterzogen und 11 Patienten (0,8 %) einer HiFu. Die Daten hierzu konnten für 2 Patienten nicht ermittelt werden. In der anderen Patientengruppe hatten 141 Patienten (93,4 %) keine Voroperation, 9 Patienten (6,0 %) hatten sich bereits einer TUR/HOLEP unterzogen und von einem Patienten konnten die Daten nicht erfasst werden. Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Hormonentzugstherapie und Voroperationen ($p = 0,070$; ChiQuadrat-Test).

Bei Betrachtung der Parameter hinsichtlich der intraoperativen Faktoren betrug die durchschnittliche Operationszeit der Patienten ohne Hormonentzugstherapie 166 Minuten (SD = 42,5), bei einer Spanne von 57 bis 421 Minuten. Die Operationszeit der Patientengruppe mit Hormonentzugstherapie betrug durchschnittlich 175 Minuten (SD = 43,8), bei einer Spannweite von 69 bis 301 Minuten. Der Median der beiden Gruppen unterscheidet sich signifikant voneinander ($p = 0,008$). Der Median der Gruppe ohne Hormonentzugstherapie lag bei 163 Minuten, der der Gruppe mit Hormonentzugstherapie bei 177 Minuten.

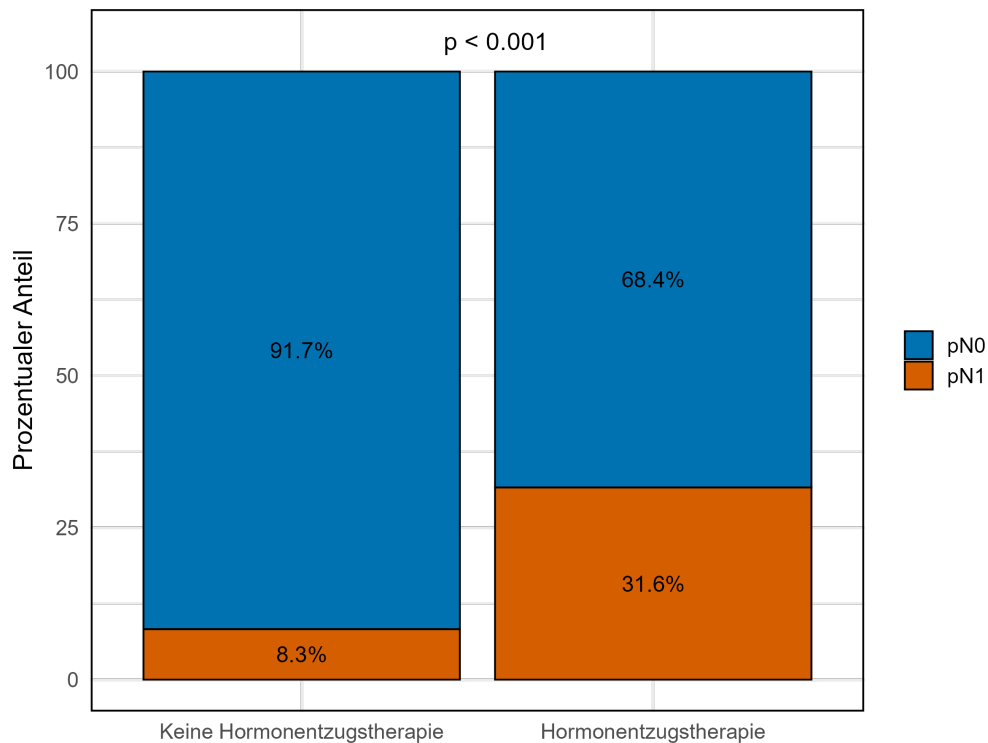
Das durchschnittliche Prostatagewicht der Patienten, die sich keiner Hormonentzugstherapie unterzogen, lag bei 58,6 g (SD = 23,4), mit einer Gewichtsspanne von 5,3 bis 250 g. Dem gegenüber steht das Durchschnittsgewicht der Patientengruppe mit Hormonentzugstherapie von 54,4 g (SD = 21,4), mit einer geringeren Spanne von 17 bis 137 g. Der Median der beiden Gruppen unterscheidet sich signifikant voneinander ($p = 0,011$; Median ohne Hormonentzugstherapie = 53,50, Median mit Hormonentzugstherapie 49,60).

Weiterhin wurden der pathologische T-Status, der -N-Status, sowie der -R-Status beider Patientengruppen betrachtet. Unter den Patienten ohne Hormonentzugstherapie hatten 756 Patienten (53,8 %) das Stadium pT2c; 420 Patienten (29,9 %) das Stadium pT3b; 224 Patienten (15,9 %) das Stadium pT3b und nur 5 Patienten (0,4 %) das Stadium pT4. 44 Patienten (29,1 %), die sich einer Hormonentzugstherapie unterzogen, konnten dem Stadium pT2c zugeordnet werden und 35 Patienten (23,2 %) dem Stadium pT3a. Die meisten der Hormonentzugstherapie-Patienten (70 Patienten, 46,4 %) wurden dem pT3b Stadium zugeordnet und nur 2 Patienten (1,3 %) dem Stadium pT4. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0,001$). Das heißt, es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der neoadjuvanten Hormonentzugstherapie und dem T-Stadium.



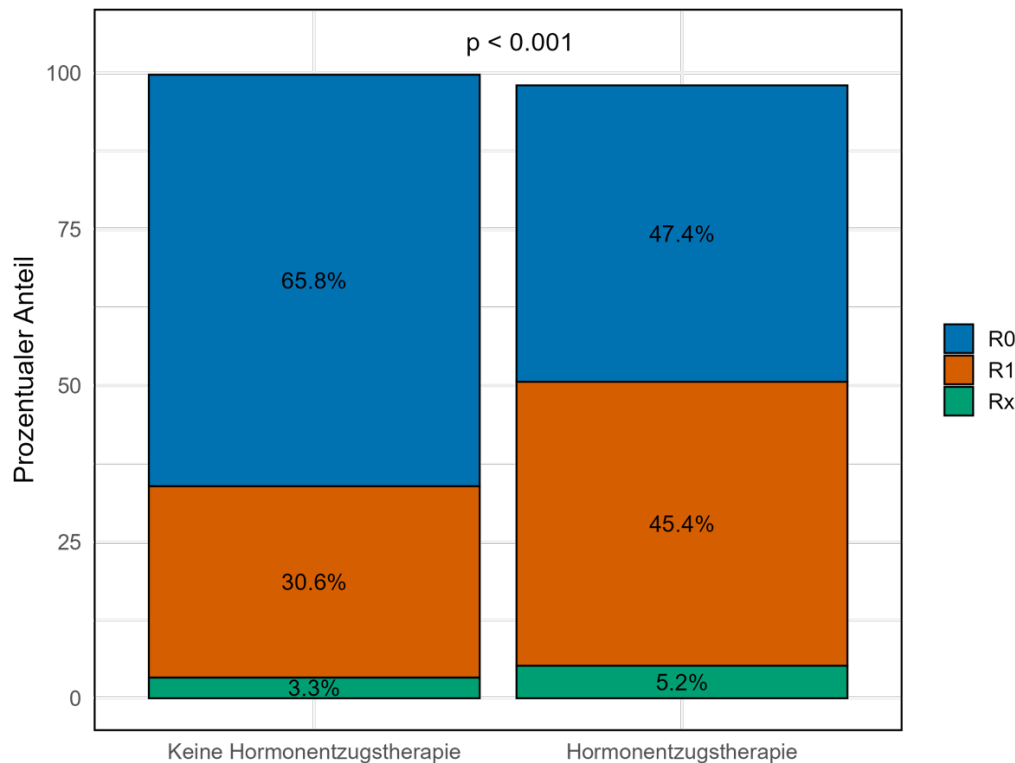
Graphik 4: Pathologisches Tumor-Stadium nach RALP der beiden Behandlungsgruppen

Bei 1.272 Patienten (91,7 %) ohne Hormonentzugstherapie war kein Lymphknotenbefall nachweisbar; bei 115 Patienten (8,3 %) konnte Lymphknotenbefall nachgewiesen werden. Die Anzahl der Patienten mit nachweisbarem Lymphknotenbefall war in der Patientengruppe mit Hormonentzugstherapie größer: 47 Patienten (31,1 %) hatten pN1. 104 Patienten (68,9 %) hatten pN0. Auch hier zeigten sich schlussfolgernd beide Gruppen mit einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).



Graphik 5: Pathologisches Lymphknoten-Stadium nach RALP der beiden Behandlungsgruppen

Des Weiteren konnte bei 921 Patienten (65,8 %) ohne Hormonentzugstherapie ein R0-Status nachgewiesen werden, bei 428 Patienten (30,6 %) ein R1-Status und bei 4 Patienten (0,3 %) ein R2-Status. Bei 47 Patienten (3,3 %) war die Bestimmung des R-Status anhand der Histologie-Probe nicht möglich (Rx). Bei 72 Patienten (47,7 %) der Hormonentzugstherapie-Gruppe dieser Studie konnte ein R0-Status nachgewiesen werden, 68 Patienten (45,0 %) hatten einen R1-Status und bei 3 Patienten (2,0 %) dieser Patientengruppe war ein R2-Status nachweisbar. Bei 8 Patienten (5,3 %) konnte der R-Status nicht bestimmt werden. Beide Gruppen zeigten sich mit statistisch signifikantem Unterschied ($p < 0,001$).



Graphik 6: Histopathologische Untersuchung der Resektionsränder nach RALP beider Behandlungsgruppen

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts der Patienten ohne Hormonentzugstherapie variierte zwischen 0 und 93 Tagen. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 7,41 Tage (SD = 2,96). Patienten mit Hormonentzugstherapie waren durchschnittlich 7,75 Tage (SD = 3,40) im Krankenhaus mit einer Spanne von 4 bis 42 Tagen. Insgesamt hatten 97,6 % aller Patienten eine Aufenthaltsdauer zwischen 4 und 10 Tagen. Der Median beider Gruppen lag bei 7 Tagen und der Interquartilsabstand beider Gruppen reichte von 7 bis 8 Tagen.

Auch der Blutverlust beider Gruppen wurde anhand des Wertes der Veränderung der Hämoglobin-Konzentration von präoperativ bis zum Wert am ersten postoperativen Tag verglichen. So sank die Hämoglobin-Konzentration bei den Patienten ohne Hormonentzugstherapie durchschnittlich um 2,15 g/dl (SD= 1,13) mit einem Median von -2,00 g/dl. Der Interquartilsabstand betrug -2,7 g/dl bis -1,4 g/dl mit einer Spanne von -14,9 g/dl bis 1,0 g/dl. Die Patienten mit Hormonentzugstherapie hatten einen durchschnittlichen Verlust von 1,98 g/dl (SD = 0,87) mit einem Median der -1,9 g/dl betrug. Hier betrug der Interquartilsabstand -2,4 g/dl bis 1,5 g/dl und die Spanne reichte von -5,8 g/dl bis 0,6 g/dl.

Weder bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts ($p = 0,308$) noch bei der Veränderung der Hämoglobin-Konzentration ($p = 0,073$) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Hinsichtlich des „Outcomes“ der Patienten wurde das Vorhandensein von einer Lymphozele, sowie die Belastungsinkontinenz bei der Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus postoperativ betrachtet. Bei der Entlassung aus dem Krankenhaus hatten 184 Patienten (13,1 %) der Patientengruppe ohne Hormonentzugstherapie bereits eine Lymphozele, während 1206 Patienten (85,8 %) keine hatten. Für 15 Patienten konnten keine Daten ermittelt werden. In der Patientengruppe mit Hormonentzugstherapie hatten 19 Patienten (12,6 %) bei Entlassung eine Lymphozele. Der Großteil dieser Patienten dieser Gruppe, nämlich 132 Patienten (87,4 %), hatte keine Lymphozele bei Entlassung aus der Klinik.

Die Belastungsinkontinenz bei Entlassung (54) lässt sich in verschiedene Grade einteilen. In der Patientengruppe ohne Hormonentzugstherapie hatten 75 Patienten (5,3 %) gar keine Inkontinenz, 875 Patienten (62,3 %) eine Inkontinenz 1. Grades, 58 Patienten (4,1 %) eine Inkontinenz 1. bis 2. Grades, 308 Patienten (21,9 %) eine 2. Grades, 10 Patienten (0,7 %) eine 2. bis 3. Grades und 6 Patienten (0,4 %) eine Belastungsinkontinenz 3. Grades. Bei 130 Patienten dieser Gruppe konnte kein Grad der Belastungsinkontinenz ermittelt werden. Auch bei den mit Hormonentzugstherapie behandelten Patienten reicht die Verteilung der Belastungsinkontinenz bis zum 3. Grad. Hier hatten 4 Patienten (2,6 %) der Patienten keine Belastungsinkontinenz, 81 Patienten (53,6 %) eine Inkontinenz 1. Grades, 6 Patienten (4,0 %) eine Belastungsinkontinenz 1. bis 2. Grades, 38 Patienten (25,2 %) der Patienten eine Belastungsinkontinenz 2. Grades, kein Patient (0%) eine Belastungsinkontinenz 2. bis 3. Grades, sowie 3 Patienten (2,0 %) eine Belastungsinkontinenz 3. Grades. Für 19 Patienten dieser Gruppe konnte kein Grad ermittelt werden. Somit hatten bei Entlassung aus der Klinik die meisten Patienten beider Gruppen eine Belastungsinkontinenz 1. Grades.

Tabelle 1 zeigt eine detaillierte Übersicht über die Studienpopulation, unterteilt in Patienten mit und ohne Hormonentzugstherapie:

Variable:	Keine Hormonentzugstherapie (n = 1.405)	Hormonentzugstherapie (n = 151)	p-Wert
Allgemein:			
Alter	M = 65.40; SD = 6.87; Spanne 41 - 93; Median = 66; Interquartilsabstand 61 - 70	M = 66.60; SD = 7.72; Spanne 46 - 82; Median = 66; Interquartilsabstand 60.5 - 73	0,136
Gewicht	M = 87.3; SD = 13.7; Spanne 55 - 151; Median = 85; Interquartilsabstand 78 - 95	M = 87.4; SD = 14.5; Spanne 64 - 138; Median = 85; Interquartilsabstand 78 - 95	0,848
BMI	M = 27.90; SD = 4.04; Spanne 16.60 - 45.70; Median = 27,3; Interquartilsabstand 25 - 30	M = 28.10; SD = 4.42; Spanne 20.10 - 47.50; Median = 26,9; Interquartilsabstand 25,4 - 30,6	0,934
PSA präoperativ	M = 11.6; SD = 25.5; Spanne 0.26 - 742	M = 38.3; SD = 69,3; Spanne 0.3 - 522	<0,001
Voroperationen	Keine: 1347 (95.9 %); TUR & HOLEP: 45 (3.2 %); HiFu: 11 (0.8 %); 2NA	Keine: 141 (93.4 %); TUR & HOLEP: 9 (6.0 %); 1NA	0,070
Prostatagewicht	M = 58.6; SD = 23.4; Spanne 5.3 - 250; Median = 53,50	M = 54.4; SD = 21.4; Spanne 17 - 137; Median = 49,6	0,011
Gleason score (Präoperatives staging)	6 = 351 (25.0 %); 7a = 488 (34.7 %); 7b = 274 (19.5 %); 8 = 194 (13.8 %); 9 = 91 (6.5 %); 10 = 5 (0.4 %); 2 NA	6 = 7 (4.6 %); 7a = 19 (12.6 %); 7b = 20 (13.2 %); 8 = 55 (36.4 %); 9 = 43 (28.5 %); 10 = 7 (4.6 %)	<0,001
Prostata tastsuspekt	Nein = 1020 (72.6 %); links = 91 (6.5 %); rechts = 147 (10.5 %); beidseits = 122 (8.7 %); 25 NA	Nein = 83 (55.0 %); links = 7 (4.6 %); rechts = 20 (13.2 %); beidseits = 40 (26.5 %); 1 NA	<0,001
Intraoperative Faktoren:			

OP-Zeit	M = 166; SD = 42.5; Spanne 57 - 421	M = 175; SD=43.8; Spanne 69 - 301	0,008
---------	-------------------------------------	-----------------------------------	--------------

Postoperative Faktoren:			
Aufenthaltsdauer	M = 7.41; SD = 2.96; Spanne 0 - 93; Median = 7; Interquartilsabstand 7 - 8	M = 7.75; SD = 3.40; Spanne 4 - 42; Median = 7; Interquartilsabstand 7 - 8	0,308
Hb-Veränderung	M = -2.15; SD = 1.13; Median = -2.00; Interquartilsabstand 2.7 - 1.4; Spanne -14.9 - 1.0	M = -1.98; SD = 0.87; Median = -1.9; Interquartilsabstand 2.4 - -1.5; Spanne -5,8 - 0.6	0,073
Outcomes:			
Gleason-Score (pathologisches staging)	6 = 87 (6.2 %); 7a = 783 (55.7 %); 7b = 367 (26.1 %); 8 = 33 (2.4 %); 9 = 134 (9.5 %); 10 = 1 (0.1 %)	6 = 2 (1.3 %); 7a = 23 (15.2 %); 7b = 45 (29.8 %); 8 = 9 (6.0 %); 9 = 56 (37.1 %); 10 = 4 (2.7 %); 12 NA	<0,001
T-Status	pT2c: 756 (53.8 %); pT3a: 420 (29.9 %); pT3b: 224 (15.9 %); pT4: 5 (0.4 %)	pT2c: 44 (29.1 %); pT3a: 35 (23.2 %); pT3b: 70 (46.4 %); pT4: 2 (1.3 %)	<0,001
N-Status	pN0: 1272 (91.7 %); pN1: 115 (8.3 %)	pN0: 104 (68.9 %); pN1: 47 (31.1 %)	<0,001
R-Status	R0 = 921 (65.8 %); R1 = 428 (30.6 %); R2 = 4 (0.3 %); Rx = 47 (3.3 %)	R0 = 72 (47.4 %); R1 = 68 (45.0 %); R2 = 3 (2.0 %); Rx = 8 (5.3 %)	<0,001
Komplikationen:			

Anastomoseninsuffizienz	Undicht: 75 (5.3 %); dicht: 292 (20.8 %); Zug BK ohne Zystogramm: 46 (3.3 %); Entlassung unter DK-Ableitung: 956 (68.0 %); 36 NA	Undicht: 12 (7.9 %); dicht: 22 (14.6 %); Zug BK ohne Zystogramm: 7 (4.6 %); Entlassung unter DK-Ableitung: 106 (70.2 %); 4 NA	0,096
Lymphozelen- bildung (Bereits bei Entlassung)	ja:184 (13.1 %); nein: 1206 (85.8 %); 15NA	Ja: 19 (12.6 %); nein: 132 (87.4 %)	0,921
Belastungsinkontinenz (Bei Entlassung)	Keine: 75 (5.3 %); 1. Grad: 875 (62.3 %); 1-2: 58 (4.1 %); 2. Grad: 308 (21.9 %); 2-3: 10 (0.7 %); 3. Grad: 6 (0.4 %); 130 NA	Keine: 4 (2.6 %); 1. Grad: 81 (53.6 %); 1-2: 6 (4.0 %); 2. Grad: 38 (25.2 %); 3. Grad: 3 (2.0 %); 19 NA	0,204

4 Diskussion

Bereits 1941 konnten Huggins und Hodge nachweisen, dass das PCa von der Androgenstimulation abhängig ist. Damit legten sie den Grundstein für die Einführung der ADT in die klinische Praxis (55, 56). Für seine wegweisenden „Entdeckungen zur Hormonbehandlung von Prostatakarzinomen“ wurde Huggins im Jahr 1966 mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin ausgezeichnet (57). Die ADT führt zweifelsfrei zu mehreren involutionären Veränderungen in der Architektur der Prostatakarzinomdrüsen. Dazu zählen beispielsweise zytoplasmatische Schrumpfung und Vakuolisierung, Kernpyknose, Drüsenschrumpfung, Schleimauflösung und das Vorhandensein eines kollagenen Stromas (56, 58).

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden zahlreiche Studien zum Einsatz der neoadjuvanten Therapie bei PCa unter Verwendung der konventionellen ADT mit luteinisierendes Hormon freisetzenden Hormonagonisten oder -antagonisten und/oder Antiandrogenen als Erstlinientherapie durchgeführt (56, 58, 59). Die primären Ziele der neoadjuvanten Hormonentzugstherapie bei PCa sind die Verkleinerung des Tumors, die Senkung der Rate positiver Operationsränder, das Erreichen einer pathologischen Remission und die Verbesserung des Überlebens. In mehreren randomisierten Studien wurde die klinische Wirksamkeit der neoadjuvanten ADT vor der radikalen Prostatektomie untersucht, wobei verschiedene pathologische Ergebnisse als Indikatoren für das Ansprechen der Patienten auf die Therapie analysiert wurden (59). Im Rahmen der neoadjuvanten Therapie wurde über ein Downstaging, eine Verringerung der positiven Ränder sowie der Lymphknoteninvasion berichtet (56, 58, 60). Da für keinen dieser Effekte ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte, wird die neo-adjuvante Therapie derzeit in den internationalen Leitlinien nicht empfohlen. Trotzdem wird sie in klinischen Studien zunehmend beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom eingesetzt (59, 60). Zu den Nachteilen gehören die Inkaufnahme von Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Gynäkomastie, Verlust der Libido, Gewichtszunahme, erektile Dysfunktion, Harninkontinenz und der Abbau der Knochendichte mit der Gefahr von Osteoporose und Knochenbrüchen (42, 61, 62). Durch die Entwicklung neuartige Inhibitoren des Androgensignalweges wie Abirateron und Enzalutamid ist das Interesse an einer erneuten Prüfung der Rolle einer solchen Behandlung in der neoadjuvanten Phase gestiegen (58).

Nach einer neoadjuvanten Hormonentzugstherapie weist das Prostatakarzinom-Gewebe charakteristische morphologische Veränderungen auf. Der Zusammenbruch der malignen Drüsen führt höchstwahrscheinlich zu einer künstlichen Erhöhung des Gleason-Scores in der Resterkrankung (58, 63). Es besteht jedoch weiterhin kein Konsens über die ideale Definition des pathologischen Ansprechens nach neoadjuvanter Hormonentzugstherapie. Pathologen können bei der Bestimmung des pathologischen Ansprechens in hormonbehandelten Prostataprobe auf Schwierigkeiten stoßen (63, 64). Über morphologische Merkmale und prädiktive Faktoren, die für die Vorhersage des Ansprechens auf die neoadjuvante Hormonentzugstherapie nützlich sein könnten, ist sowohl bei vorbehandelten als auch bei nachbehandelten Patienten nur wenig bekannt (65, 66, 67). Das Wissen über die molekularen Mechanismen, die die Entwicklung und das Fortschreiten von PCa vorantreiben, hat sich in den letzten Jahren signifikant erweitert (65, 66). Die Kenntnis der Mechanismen der Resistenz gegenüber der neoadjuvanten Hormonentzugstherapie könnte personalisierte Therapien ermöglichen, weshalb Kliniker und Forscher ein großes Interesse an Studien zur neoadjuvanten ADT haben (58, 68). Die zu diesem Thema veröffentlichten Ergebnisse sind aber noch zu unausgereift, um eine endgültige Indikation zu stellen und eine Zielpopulation zu bestimmen, die am meisten von dieser Behandlung profitieren könnte. Bei der Gestaltung von Studien zur neoadjuvanten ADT gibt es jedoch einige Schwierigkeiten bei der Identifizierung objektiver Messgrößen, mit denen sich die Auswirkungen der Behandlungen erfassen lassen. Idealerweise sollte das Ergebnis eine vollständige Rückbildung des lebensfähigen PCa sein, also ein vollständiges pathologisches Ansprechen. Das ist jedoch für das PCa ungewöhnlich (58).

In diese Studie wurden Patienten mit einem erhöhtem Risikoprofil eingeschlossen, bei denen eine konventionelle Hormonentzugstherapie maximal drei Monate vor der radikalen Prostatektomie begonnen wurde. Das lokalisierte PCa mit hohem Risiko macht weniger als ein Viertel aller PCa aus (69, 70). Insgesamt wurden 1.565 Patienten in die Analyse einbezogen, bei 302 Patienten wurde ein Gleason-Grad von 8 oder höher diagnostiziert, weshalb sie zu den Hochrisiko-PCA-Patienten zählen. Dies entspricht einem Anteil von etwa 20 % der untersuchten Patienten, was mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien vereinbar ist (66). In der Hormonentzugstherapie-Gruppe wiesen 68 Patienten (45,0 %) einen R1- und 47 Patienten (31,1 %) einen pN1-Status auf. Demgegenüber stehen 428 Patienten (30,6 %) mit einem R1-Status in der Patientengruppe ohne Hormonentzugstherapie. In der Patientengruppe ohne Hormonentzugstherapie wiesen 115 Patienten (8,3 %) ein pN1-Status auf. Diese Entwicklung

ist grundsätzlich zu erwarten, da insbesondere Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil eine neoadjuvante ADT erhielten.

Bei high-Risk-PCa besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Mikrometastasen, die sowohl durch konventionelle als auch molekulare Bildgebung übersehen werden kann (62). High-Risk-PCa sind mit schlechteren onkologischen Ergebnissen verbunden und gehen mit einer höheren Sterblichkeitsrate einher (70). Derzeit werden verschiedene Definitionen zur Beschreibung von Hochrisiko-Prostatakarzinom verwendet. Für die Patientenberatung ist diese Vielfalt an Definitionen wichtig, da die prognostizierten Ergebnisse davon abhängen, welche Klassifizierung zur Bestimmung der Risikokategorie des Prostatakarzinoms eines Patienten angewendet wird (70, 71).

Bei fast 66 % der Männer, die sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen, unterschätzt das präoperative Staging das Ausmaß der Erkrankung (56). Die Rate der positiven Ränder kann dabei zwischen 30 % und 60 % liegen (56).

Adipositas ist ein wachsendes Gesundheitsproblem. Fast zwei Drittel der Erwachsenen und eines von drei Kindern in der Europäischen Region der WHO sind übergewichtig oder adipös, und die Raten steigen (72). Dies wirkt sich sowohl auf das PCa als auch auf dessen Therapie aus (72 - 75, 80). Die radikale Prostatektomie hat sich als neuer Behandlungsstandard für die chirurgische Behandlung des nicht metastasierten Prostatakarzinoms etabliert (76-78), auch bei erhöhtem BMI (79). Adipositas wurde als Risikofaktor für die Tumorentstehung, Progression und Mortalität bei verschiedenen malignen Erkrankungen identifiziert (72, 74). In den letzten Jahren haben mehrere Studien den Einfluss des BMI auf das onkologische und perioperative Ergebnis untersucht. Dabei zeigte sich, dass dieser Punkt aus wissenschaftlicher Sicht noch unklar ist (82 - 86). Obwohl einige andere Studien einen statistisch signifikanten Einfluss nachweisen konnten (75, 78, 80, 81), ließ sich in den vorliegenden Ergebnissen kein erheblicher Einfluss des Körpergewichts oder des BMI der Patienten auf das Prostatakarzinom bzw. dessen Therapie feststellen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien zu diesem Thema (82 - 86). Ein erhöhter BMI kann mit einem erhöhten Risiko für einen aggressiveren Krankheitsverlauf und eine ungünstigere Prognose bei der Diagnose Prostatakarzinom assoziiert sein (73). Übergewichtige Männer weisen zudem ein erhöhtes Risiko auf, erst später mit einem höheren PSA-Wert und einer vergrößerten Prostata diagnostiziert zu werden.

Dies kann die Diagnose verzögern (73, 74).

Das PSA ist ein wichtiger Marker für das PCa-Screening und für die Diagnose von PCa, insbesondere bei der Diagnose von asymptomatischen PCa im Frühstadium (87, 88). PSA weist eine hohe Gewebespezifität auf (88). Allerdings ist der PSA-Wert auch bei vielen gutartigen Prostataerkrankungen abnorm erhöht, was zu einer hohen Rate an Fehldiagnosen und Fehldiagnosen führt (88 - 92). Die statistische Signifikanz des Zusammenhangs konnte in der durchgeführten Studie bestätigt werden. Der präoperative PSA-Durchschnittswert der Patienten, aufgeteilt in zwei Gruppen – eine ohne und eine mit Hormonentzugstherapie –, wies folgende Werte auf: In der Patientengruppe ohne Hormonentzugstherapie lag der Wert bei 11,6 ng/ml mit einer Spanne von 0,26 bis 742 ng/ml, während der Wert in der Patientengruppe mit Hormonentzugstherapie bei 38,3 ng/ml mit einer Spanne von 0,3 bis 522 ng/ml lag. Der Median der beiden Gruppen unterscheidet sich signifikant voneinander (Median ohne Hormonentzugstherapie = 7,48 und Median mit Hormonentzugstherapie = 16,40; $p < 0,001$). Da bei hohen PSA-Werten eher eine neoadjuvante Therapie verschrieben wird, lässt sich dieser Unterschied plausibel erklären. Damit befindet sich der PSA-Wert der Studie im breiteren Spektrum vergleichbarer Studien, deren Patienten im Durchschnitt einen PSA-Wert von über 10 ng/ml bis zu mittleren PSA-Werten von 58,5 ng/ml aufweisen (93).

Hinsichtlich relevanter Voroperationen (TUR-P/HOLEP/HiFu) hatten beide Patientengruppen zum Großteil keine vorzuweisen.

Bei Betrachtung der Parameter hinsichtlich der intraoperativen Faktoren war die durchschnittliche Operationszeit der Patienten beider Gruppen sehr ähnlich. Dennoch unterschied sich der Median der beiden Gruppen signifikant ($p = 0,008$).

Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der neoadjuvanten Hormonentzugstherapie und dem T-Stadium: Patienten der Gruppe, die die neoadjuvante Hormonentzugstherapie erhielten, wiesen durchschnittlich auch ein deutlich höheres T-Stadium auf. Ähnlich verhielt es sich die beiden Gruppen auch beim Lymphknotenbefall (N-Status) mit einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$), sowie beim R-Status.

An dieser Stelle muss eine Diskussion über mögliche Confounder (Störfaktoren) erfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass genau diejenigen Patienten, bei denen ein lokal

fortgeschrittenes Prostatakarzinom besteht, das mit einem höheren präoperativen Gleason-Score und einer tastsuspekten Prostata einhergeht, eine Neoadjuvanz erhalten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Patienten für die Studie vorselektiert werden.

Eine detaillierte Analyse der Daten zeigt, dass Patienten, die keine Hormonentzugstherapie erhielten, zu 53,8 % die Diagnose pT2c, zu 29,9 % pT3a, zu 15,9 % pT3b und lediglich zu 0,4 % pT4 aufwiesen. In der Hormonentzugstherapie-Gruppe zeigt sich folgendes Bild: 29,1 % der Patienten haben pT2c, 23,2 % pT3a, 46,4 % pT3b und 1,3 % pT4. Diese Verteilung lässt sich ebenfalls im N- sowie im R-Status beobachten. Auch der Lymphknotenbefall zeigt einen signifikanten Unterschied: 8,3 % der Patienten der Gruppe ohne Hormonentzugstherapie weisen einen pathologischen Lymphknotenbefall auf. In der Patientengruppe mit Hormonentzugstherapie liegt der Anteil bei 31,1 %. Dieser Zusammenhang lässt sich mit dem höheren präoperativen Gleason-Score erklären. In Bezug auf die R0-Situation zeigen 65,8 % der Patienten ohne Hormonentzugstherapie einen R0-Status, während 30,6 % ein R1-Status und 0,3 % ein R2-Status aufweisen. Bei 3,3 % dieser Patienten kann der Schnitttrand bzgl. Tumorkontakt nicht beurteilt werden (Rx). Unter denjenigen Patienten, die eine Hormonentzugstherapie erhielten, sind 47,7 % vollständig tumorfrei (R0). 45,0 % weisen einen R1-Status, 2,0 % einen R2-Status auf und bei 5,3 % kann das Vorhandensein eines Residualtumors nicht beurteilt werden (Rx). Es gibt verschiedene pathologische Merkmale, die das Risiko eines Wiederauftretens oder Fortschreitens der Erkrankung potenziell erhöhen können. Hierzu zählen unter anderem eine extraprostatische Ausbreitung, eine Samenblaseninvasion, eine extraprostatische Organinvasion, positive chirurgische Ränder, das Vorhandensein positiver Lymphknoten bei der endgültigen Pathologie (pN1) sowie ein höherer Gleason-Score. Bei Patienten, die mehrere dieser Risikofaktoren aufweisen, könnte eine (neo)adjuvante Behandlung indiziert sein. Um die optimale Therapie für diese Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko zu bestimmen, sind jedoch weitere hochwertige Studien erforderlich (94).

Weder bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts ($p = 0,31$) noch beim Wert der Veränderung der Hämoglobin-Konzentration (der dem Blutverlust entspricht) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Es besteht die Möglichkeit, dass die Vorbehandlung mit der neoadjuvanten Hormonentzugstherapie einen Effekt auf die Operation hat. Trotz der aggressiveren Tumore (mit mehr R1-, pN1- und pT3-Tumoren) scheinen die

Operationen selbst nicht zwingend schwieriger gewesen zu sein (keine längere Dauer, kein höherer Blutverlust).

In einer vergleichbaren chinesischen Studie aus dem Jahr 2019 konnte die Hormonentzugstherapie die Operationszeit und die Blutungen während der Operation reduzieren, wodurch sich die Schwierigkeit der Operation verringerte. Die endokrine Therapie wirkt, indem sie die Synthese von Testosteron und Dihydrotestosteron hemmt. Dadurch wird das Wachstum der Drüse gehemmt, das Prostatavolumen verringert und die Blutversorgung reduziert. Darüber hinaus konnten Patienten, die eine Hormonentzugstherapie erhielten, früh extubiert und nach der Operation früh entlassen werden (95). Bei der umfassenden Anwendung des Konzepts der Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) ist auch die Wirkung der Hormonentzugstherapie auf die postoperative Genesung der Patienten zu berücksichtigen (96). Es sind zwei weitere Metaanalysen mit ähnlichen Ergebnissen zu nennen: Die Hormonentzugstherapie mit anschließender Operation kann die Malignität herabsetzen, um die chirurgische Resektion zu erleichtern und die Rate positiver chirurgischer Ränder zu senken (97, 98).

Bei der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde bei 13,2 % der Patienten ohne Hormonentzugstherapie eine Lymphozele diagnostiziert. Die Patientengruppe, die mit Hormonentzugstherapie behandelt wurde, weist ähnliche Werte auf. Bei 12,6 % der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung eine Lymphozele diagnostiziert. Die Mehrheit beider Gruppen hatte eine Belastungsinkontinenz 1. Grades unmittelbar nach Katheter Entfernung. Die Ergebnisse bezüglich des Outcomes der Patienten direkt nach Klinikaufenthalt lassen sich in die Ergebnisse vergleichbarer aktueller Studien einreihen (99, 100).

Es ist von großem Interesse, den Zusammenhang zwischen einem guten pathologischen Ansprechen auf eine neoadjuvante Hormonentzugstherapie und dem Metastasen-freien Überleben beim Prostatakarzinom zu untersuchen. Ein solches Ergebnis kann wichtige Implikationen für die klinische Beratung, Nachsorge und weitere Therapie darstellen. Beim Mammakarzinom konnte genau das bereits nachgewiesen werden: Ein gutes histologisches Ansprechen auf eine neoadjuvante Hormonentzugstherapie geht mit einem deutlich verbesserten Metastasen-freien Überleben einher (101).

In diesem Kontext wird seit 2021 die sogenannte PROTEUS-Studie (NCT03767244) zum PCa durchgeführt. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer ist abgeschlossen, das Follow-up wird derzeit durchgeführt (102). An der Studie nehmen insgesamt zwölf deutsche Zentren teil (103). In die PROTEUS-Studie wurden Patienten mit erhöhtem Risikoprofil eingeschlossen, bei denen zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung noch keine Hormonentzugstherapie begonnen worden war (102). Nach dem Einschluss erhielten die Patienten eine sechsmonatige konventionelle Hormonentzugstherapie mit LHRH-Agonisten oder Antagonisten verabreicht, wobei zusätzlich entweder das Apalutamid (Prüfpräparat) oder das Placebo (Kontrollarm) zum Einsatz kam. Im Rahmen der Studie wurde eine doppelte Verblindung durchgeführt. Im Anschluss an eine sechsmonatige neoadjuvante Therapie erfolgte eine radikale Prostatektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie. Nach einer Phase der Rekonvaleszenz wurde eine weitere gleichartige sechsmonatige adjuvante Therapie durchgeführt. Nach Abschluss der adjuvanten medikamentösen Behandlung wurde im Rahmen der Studie bei allen Patienten eine PSMA-PET/CT durchgeführt. Die primären Studienziele umfassten die Evaluierung des kompletten pathologischen Ansprechens im Prostatektomiepräparat sowie die Analyse des Metastasen-freien Überlebens (102, 104). Zu bedenken ist jedoch, dass die Überlebensergebnisse aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs beim nicht metastasierten Prostatakarzinom erst in 10 bis 12 Jahren zu erwarten sind (103). Kritisch zu sehen ist außerdem, dass kein dritter Arm mit Standardtherapie ohne neoadjuvante Therapie (also auch ohne ADT) vorgesehen ist. Dadurch kann der tatsächliche Nutzen der neo-adjuvanten Therapie nicht eindeutig belegt werden (103).

Bei Hochrisikopatienten mit Prostatakarzinom manifestiert sich nach einer radikalen Prostatektomie häufig ein Rezidiv der Erkrankung. Daher werden die Ergebnisse der aktuell laufenden SUGAR-Studie mit großem Interesse erwartet. Gegenstand der Untersuchung ist die Frage, ob eine Hormonbehandlung die Rate der nicht heilbaren Rezidive senken kann, ohne dabei ein ungünstiges Verträglichkeitsprofil aufzuweisen (105). Im Rahmen dieser Studie wird eine neunmonatige Darolutamid-Behandlung zusätzlich zur radikalen Prostatektomie bei 240 Männern mit Prostatakarzinom und bestimmten Hochrisikomerkmale evaluiert. Die Patienten im experimentellen Arm durchlaufen eine neunmonatige Behandlung mit Darolutamid, die eine neoadjuvante Monotherapie, eine radikale Prostatektomie und eine adjuvante Darolutamid-Behandlung umfasst (105). Die SUGAR-Studie stellt die erste randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene PHASE-2-Studie zur Untersuchung von perioperativem Darolutamid

als Einzelwirkstoff im Vergleich zur Standardbehandlung (d.h. RP, ohne neoadjuvante ADT) dar (105). Ziel der SUGAR-Studie ist es, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit einer perioperativen Darolutamid-Monotherapie im Vergleich zu einer vorausgehenden RP bei einer aktuellen Hochrisiko-PCA-Population, die sich einer Operation unterzieht, zu gewinnen. Die bisherigen Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine intensivierte neoadjuvante Behandlung mit Androgenrezeptor-Signalinhibitoren (ARSI) mit einem anhaltenden pathologischen Ansprechen assoziiert ist und die Behandlungsergebnisse durch eine Verkleinerung des Tumors sowie die Elimination von Mikrometastasen optimiert werden können. Zudem könnte eine ARSI-Monotherapie die Verträglichkeit weiter verbessern (105).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben den Vorteil einer großen Patientenkohorte. Die größte Einschränkung besteht jedoch in der inkonsistenten Dokumentation der neoadjuvanten Hormonentzugstherapie aufgrund des retrospektiven Designs. Zudem wurden die Ergebnisse nur im Rahmen einer Single-Center-Studie erhoben.

Der Fokus der aktuellen Forschung liegt auf der Entwicklung eines individualisierten Behandlungsansatzes für die Therapie von Hochrisiko-PCA, der auf unterschiedlichen biochemischen, pathologischen und klinischen Charakteristika basiert. Um die optimale Behandlungsmethode für die betroffenen Patienten zu finden, sind die behandelnden Ärzte gefordert: Sie müssen die effektivsten Therapieoptionen kombinieren, um einerseits die onkologische Radikalität zu maximieren und andererseits die Lebensqualität der Patienten zu bewahren sowie unnötige Behandlungen zu vermeiden und die damit assoziierten Nebenwirkungen zu minimieren (94). Hierfür sind klinische Folgestudien mit längerer Nachbeobachtungszeit und prospektiver Dokumentation, idealerweise in einem Multicenter-Setting notwendig.

5 Zusammenfassung

Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom, das in kurativer Absicht behandelt wird, haben ein höheres Risiko für ein biochemisches Rezidiv, die Entwicklung von Metastasen und einem krebsbedingten Tod, als Patienten mit einer Erkrankung eines niedrigen oder mittleren Risikos. Daher benötigen diese Patienten häufig eine multimodale Therapie, um eine vollständige Krankheitskontrolle zu erreichen. Bei sorgfältiger Patientenselektion stellt die

neoadjuvante ADT eine therapeutisch wirksame Behandlungsmethode des Prostatakarzinoms dar.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkungen der neoadjuvanten ADT vor der radikalen Prostatektomie bei einem Prostatakarzinom. Das Ziel dieser Therapie ist die Verkleinerung des Tumervolumens und die Reduktion positiver Resektionsränder, wodurch sich die Operation einfacher gestalten lässt. Ein Überlebensvorteil konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Als relevante Nachteile dieser Therapie sind Libidoverlust, Osteoporose und erektile Dysfunktion zu nennen. In der Studie wurden 1.565 Patienten analysiert, darunter 151 mit neoadjuvanter Hormonentzugstherapie. Es zeigte sich, dass diese Gruppe höhere Gleason-Scores, mehr Lymphknotenbefall (pN1) und eine höhere Rate an positiven Resektionsrändern (R1) aufwies. Trotz dieser Befunde waren die Operationszeit und der Blutverlust nicht höher.

Aktuelle Studien wie PROTEUS und SUGAR untersuchen moderne Androgenrezeptor-Signalinhibitoren (ARSI), um die neoadjuvante Therapie zu optimieren. Langfristige Daten liegen jedoch noch nicht vor.

Die Arbeit zeigt, wie wichtig weitere Studien an mehreren Zentren sind. Laufende und zukünftige neoadjuvante Studien sollten versuchen, frühe Resistenzmechanismen zu identifizieren und neue Biomarker zu entwickeln, um eine personalisierte neoadjuvante Hormonentzugstherapie für Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom zu ermöglichen. Um die Studienergebnisse abzusichern, sollten diese kontrolliert durchgeführt und über einen längeren Zeitraum nachbeobachtet werden.

Literaturverzeichnis

1. R. Lüllmann-Rauch, Friedrich Paulsen: Taschenlehrbuch Histologie, Georg Thieme Verlag (2012), S. 504.
2. U. Bommas-Ebert, P. Teubner, N. Ulfig, et al.: Endspurt Vorklinik: Anatomie 2 - Die Skripten fürs Physikum, Georg Thieme Verlag (2015), S. 60-61.
3. Schulte, E., Männliches Genitale, in Anatomie, Duale Reihe. 2010, Thieme: Stuttgart. p. 749 ff.
4. U. Nixdorff: Check-Up-Medizin: Prävention von Krankheiten - Evidenzbasierte Empfehlungen für die Praxis, Georg Thieme Verlag (2009), S. 153.

5. G. Aumüller, G. Aust, J. Engele et al.: Duale Reihe Anatomie, Georg Thieme Verlag (2014), S. 834.
6. Schünke M., S.E., Schumacher U., Organe des Genitallsystems und ihre Leitungsbahnen, in Prometheus Innere Organe. 2009, Thieme: Stuttgart.
7. Thomas C., A.G., Ramaswamy A., Männliches Genitale, in Histologie. 2006, Lehmanns Media: Marburg.
8. Lowsley OS. SURGICAL PATHOLOGY OF THE HUMAN PROSTATE GLAND.
Ann Surg. 1918 Oct;68(4):399-415. doi: 10.1097/00000658-191810000-00007.
PMID: 17864001; PMCID: PMC1426879.
9. https://flexikon.doccheck.com/de/Plexus_prostaticus abgerufen am 26.01.2024.
10. Hautmann R., Gschwend J. E., Urologie, Springer, Berlin, 5. Auflage, 2014.
11. Thüroff, J.W. (2023). Operative Anatomie der Prostata. In: Michel, M.S., Thüroff, J.W., Janetschek, G., Wirth, M.P. (eds) Die Urologie. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41168-7_132-2.
12. Costello AJ, Dowdle BW, Namdarian B, Pedersen J, Murphy DG. Immunohistochemical study of the cavernous nerves in the periprostatic region. BJU Int. 2011 Apr;107(8):1210-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09711.x. Epub 2010 Oct 13.
PMID: 20942832.
13. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol. 1982 Sep;128(3):492-7. doi: 10.1016/s00225347(17)53012-8. PMID: 7120554.
14. Savera AT, Kaul S, Badani K, Stark AT, Shah NL, Menon M. Robotic radical prostatectomy with the "Veil of Aphrodite" technique: histologic evidence of enhanced nerve sparing. Eur Urol. 2006 Jun;49(6):1065-73; discussion 1073-4. doi: 10.1016/j.eururo.2006.02.050. Epub 2006 Mar 9. PMID: 16597485.
15. Schwickardi-Jerrentrup M. PSA. 2004.
16. Ramos CG, Carvahal GF, Mager DE, Haberer B, Catalona WJ. The effect of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. J Urol. 1999 Nov;162(5):1587-90. PMID: 10524873.
17. Alexander EE, Qian J, Wollan PC, Myers RP, Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration.

- Urology. 1996 May;47(5):693-8. doi: 10.1016/s0090-4295(96)00004-0. PMID: 8650867.
18. Randazzo, M., Grobholz, R. Prostata: Anatomie und Physiologie. J. Urol. Urogynäkol. AT 27, 129–134 (2020). <https://doi.org/10.1007/s41972-020-00120-8>
 19. Wistuba, J., Neuhaus, N., Nieschlag, E. (2021). Physiologie der Hodenfunktion. In: Nieschlag, E., Behre, H.M., Kliesch, S., Nieschlag, S. (eds) Andrologie. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-66261904-9_2-1
 20. Schmidt RF, Lang F, Thews G (2000) Physiologie des Menschen, 28. Aufl. Springer, Heidelberg
 21. Krebs - Prostatakrebs 2022 <https://www.krebsdaten.de>.
 22. Herden J, Ansmann L, Ernstmann N, Schnell D, Weißbac L. The Treatment of Localized Prostate Cancer in Everyday Practice in Germany. Dtsch Arztebl Int. 2016 May 13;113(19):329-36. doi: 10.3238/arztebl.2016.0329. PMID: 27232362; PMCID: PMC4904528.
 23. Adler D, Lindstrot A, Ellinger J, Rogenhofer S, Buettner R, Perner S, Wernert N. The peripheral zone of the prostate is more prone to tumor development than the transitional zone: is the ETS family the key? Mol Med Rep. 2012 Feb;5(2):313-6. doi: 10.3892/mmr.2011.647. Epub 2011 Oct 27. PMID: 22038307.
 24. Graefen, M., Prostatakarzinom, in Urologie, H. R., Editor. 2010, Springer: Heidelberg
 25. S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.0.pdf.
 26. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol. 1992 Mar;23(3):273-9. doi: 10.1016/0046-8177(92)90108-f. PMID: 1555838.
 27. Rubin MA, Dunn R, Kambham N, Misick CP, O'Toole KM. Should a Gleason score be assigned to a minute focus of carcinoma on prostate biopsy? Am J Surg Pathol. 2000 Dec;24(12):1634-40. doi: 10.1097/00000478-200012000-00007. PMID: 11117784.
 28. Telloni SM. Tumor Staging and Grading: A Primer. Methods Mol Biol. 2017;1606:1-17. doi: 10.1007/978-1-4939-6990-6_1. PMID: 28501990.

29. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, Rhude M, Rocha S, Wein A, Richie JP. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2185-8. PMID: 11696732.
30. Jones D, Friend C, Dreher A, Allgar V, Macleod U. The diagnostic test accuracy of rectal examination for prostate cancer diagnosis in symptomatic patients: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2018 Jun 2;19(1):79. doi: 10.1186/s12875-018-0765-y. PMID: 29859531; PMCID: PMC5985061.
31. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1999 Mar;53(3):581-9. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00655-4. PMID: 10096388.
32. Cher ML, Lewis PE, Banerjee M, Hurley PM, Sakr W, Grignon DJ, et al. A similar pattern of chromosomal alterations in prostate cancers from African-Americans and Caucasian Americans. *Clin Cancer Res*. 1998 May;4(5):1273-8. PMID: 9607587.
33. Shibata A, Whittemore AS. Genetic predisposition to prostate cancer: possible explanations for ethnic differences in risk. *Prostate*. 1997 Jun 15;32(1):65-72. PMID: 9207959.
34. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 2055–2057 [Heft 28–29].
35. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):528-34. doi: 10.1016/S0022-5347(01)69079-7. PMID: 11792912.
36. Stolzenburg JU, Do M, Pfeiffer H, König F, Aedtner B, Dorschner W. The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience. *World J Urol*. 2002 May;20(1):48-55. doi: 10.1007/s00345-002-0265-4. PMID: 12088191.
37. Arenas-Gallo C, Shoag JE, Hu JC. Optimizing Surgical Techniques in Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 2021 Feb;48(1):1-9. doi: 10.1016/j.ucl.2020.09.002. PMID: 33218583.
38. Guillonneau B, el-Fettouh H, Baumert H, Cathelineau X, Doublet JD, Fromont G, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. *J Urol*. 2003 Apr;169(4):1261-6. doi: 10.1097/01.ju.0000055141.36916.be. PMID: 12629339.

39. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, Cooperberg MR, Taylor BC, Brawer MK. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol.* 2020 Jun;77(6):713-724. doi: 10.1016/j.eururo.2020.02.009. Epub 2020 Feb 21. Erratum in: *Eur Urol.* 2022 Feb;81(2):e52. doi: 10.1016/j.eururo.2021.11.009. PMID: 32089359.
40. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, Dutton SJ, Walsh EI, Martin RM, Peters TJ, Turner EL, Mason M, Bryant R, Bollina P, Catto J, Doherty A, Gillatt D, Gnanapragasam V, Holding P, Hughes O, Kockelbergh R, Kynaston H, Oxley J, Paul A, Paez E, Rosario DJ, Rowe E, Staffurth J, Altman DG, Hamdy FC; ProtecT Study Group. Erratum to 'Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received' [*European Urology* 77 (2020) 320-330]. *Eur Urol.* 2020 Sep;78(3):e139-e143. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.030. Epub 2020 Jul 3. Erratum for: *Eur Urol.* 2020 Mar;77(3):320-330. doi: 10.1016/j.eururo.2019.10.030. PMID: 32624282.
41. Chang AJ, Autio KA, Roach M 3rd, Scher HI. High-risk prostate cancer-classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014 Jun;11(6):308-23. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.68. Epub 2014 May 20. PMID: 24840073; PMCID: PMC4508854.
42. Pfitzenmaier J, Altwein JE. Hormonal therapy in the elderly prostate cancer patient. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Apr;106(14):242-7. doi: 10.3238/arztebl.2009.0242. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19547640; PMCID: PMC2689585.
43. Leitlinie „Urothelkarzinom“: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf.
44. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Yao SL. Fifteen-year survival outcomes following primary androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA Intern Med.* 2014 Sep;174(9):1460-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.3028. PMID: 25023796; PMCID: PMC5499229.
45. Devos G, Devlies W, De Meerleer G, Baldewijns M, Gevaert T, Moris L, Milonas D, Van Poppel H, Berghen C, Everaerts W, Claessens F, Joniau S. Neoadjuvant hormonal

- therapy before radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2021 Dec;18(12):739-762. doi: 10.1038/s41585-021-00514-9. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34526701.
46. A. Böhmer J. Defosse G. Geldner R. Rossaint K. Zacharowski B. Zwißler F. Wappler. Die aktualisierte Version der ASA-Klassifikation, <https://doi.org/10.19224/ai2021.223>.
 47. <https://www.springermedizin.de/turp/benigne-prostatahyperplasie/die-transurethraleresektion-der-prostata/10780800> Füllhasem C. Die transurethrale Resektion der Prostata 29.09.2016 erschienen in Die Urologie, Ausgabe 11/2016.
 48. <https://patients.uroweb.org/de/transurethrale-resektion-der-prostata-turp/> abgerufen am 03.07.2024.
 49. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP) R. M. Kuntz DOI: 10.1055/s-0035-156927.
 50. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, Lawrentschuk N, Lazzeri M, Montironi R, Nguyen PL, Trachtenberg J, Polascik TJ. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014 Oct;66(4):732-51. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.048. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23769825; PMCID: PMC4179888.
 51. Ter Haar G. HIFU Tissue Ablation: Concept and Devices. *Adv Exp Med Biol*. 2016;880:3-20. doi: 10.1007/978-3-319-22536-4_1. PMID: 26486329.
 52. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. 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 Feb;40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530. PMID: 26492179.
 53. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.

54. Schüssler B, Alloussi S. Zur Klassifikation der Stressinkontinenz nach IngelmanSundberg [Ingelman-Sundberg classification of stress incontinence]. *Gynakol Rundsch.* 1983;23(3):166-74. German. PMID: 6642284.
55. Huggins C. Endocrine-induced regression of cancers. *Science.* 1967 May 26;156(3778):1050-4. doi: 10.1126/science.156.3778.1050. PMID: 5337357.
56. Pendleton J, Pisters LL, Nakamura K, Anai S, Rosser CJ. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy: where have we been? Where are we going? *Urol Oncol.* 2007 Jan-Feb;25(1):11-8. doi: 10.1016/j.urolonc.2006.03.005. PMID: 17208133.
57. Hansson N, Moll F, Schultheiss D, Krischel M. Remembering Charles B. Huggins' Nobel Prize for Hormonal Treatment of Prostatic Cancer at its 50th Anniversary. *Eur Urol.* 2016 Jun;69(6):971-2. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.030. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26838478.
58. Antonelli A, Palumbo C, Veccia A, Grisanti S, Triggiani L, Zamboni S, Furlan M, Simeone C, Magrini S, Berruti A. Biological effect of neoadjuvant androgen-deprivation therapy assessed on specimens from radical prostatectomy: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol.* 2018 Aug;70(4):370-379. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03022-9. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29392925.
59. Richard V, Paillard MJ, Mouillet G, Lescut N, Maurina T, Guichard G, Montcuquet P, Martin L, Kleinclauss F, Thiery-Vuillemin A. Traitements néoadjuvants préopératoires: mise au point dans le cancer de la prostate [Neoadjuvant before surgery treatments: state of the art in prostate cancer]. *Prog Urol.* 2014 Jul;24(9):595-607. French. doi: 10.1016/j.purol.2014.02.005. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24975795.
60. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2009 Feb;35(1):9-17. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.08.002. Epub 2008 Oct 15. PMID: 18926640.
61. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;2006(4):CD006019. doi: 10.1002/14651858.CD006019.pub2. PMID: 17054269; PMCID: PMC8996243.

62. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationenkrebs/krebsarten/prostatakrebs/therapie/behandlung-im-fortgeschrittenen-stadium.html> abgerufen am 01.12.2024.
63. Grobholz R, Riester A, Sauer CG, Siegmund M. Regressive Veränderungen nach kurzzeitiger neoadjuvanter antiandrogener Therapie beim Prostatakarzinom Wann ist das Grading nach Gleason noch sinnvoll? [Regressive changes after short-term neoadjuvant antihormonal therapy in prostatic carcinoma: the value of Gleason grading]. *Pathologe*. 2006 Feb;27(1):33-9. German. doi: 10.1007/s00292-005-0802-1. PMID: 16341516.
64. Lee HH, Warde P, Jewett MA. Neoadjuvant hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *BJU Int*. 1999 Mar;83(4):438-48. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00953.x. PMID: 10210568.
65. Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 2015 Nov 5;163(4):1011-25. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.025. PMID: 26544944; PMCID: PMC4695400.
66. Fraser M, Sabelnykova VY, Yamaguchi TN, Heisler LE, Livingstone J, Huang V, Shiah YJ, Yousif F, Lin X, Masella AP, Fox NS, Xie M, Prokopec SD, Berlin A, Lalonde E, Ahmed M, Trudel D, Luo X, Beck TA, Meng A, Zhang J, D'Costa A, Denroche RE, Kong H, Espiritu SM, Chua ML, Wong A, Chong T, Sam M, Johns J, Timms L, Buchner NB, Orain M, Picard V, Hovington H, Murison A, Kron K, Harding NJ, P'ng C, Houlahan KE, Chu KC, Lo B, Nguyen F, Li CH, Sun RX, de Borja R, Cooper CI, Hopkins JF, Govind SK, Fung C, Waggott D, Green J, Haider S, Chan-Seng-Yue MA, Jung E, Wang Z, Bergeron A, Dal Pra A, Lacombe L, Collins CC, Sahinalp C, Lupien M, Fleshner NE, He HH, Fradet Y, Tetu B, van der Kwast T, McPherson JD, Bristow RG, Boutros PC. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer. *Nature*. 2017 Jan 19;541(7637):359-364. doi: 10.1038/nature20788. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28068672.
67. Sumiyoshi T, Wang X, Warner EW, Sboner A, Annala M, Sigouros M, Beja K, Mizuno K, Ku S, Fazli L, Eastham J, Taplin ME, Simko J, Halabi S, Morris MJ, Gleave ME, Wyatt AW, Beltran H. Molecular features of prostate cancer after neoadjuvant therapy in the phase 3 CALGB 90203 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2024 Jan 10;116(1):115126. doi: 10.1093/jnci/djad184. PMID: 37676819; PMCID: PMC10777679.

68. Pompe RS, Karakiewicz PI, Tian Z, Mandel P, Steuber T, Schlomm T, Salomon G, Graefen M, Huland H, Tilki D. Oncologic and Functional Outcomes after Radical Prostatectomy for High or Very High Risk Prostate Cancer: European Validation of the Current NCCN® Guideline. *J Urol.* 2017 Aug;198(2):354-361. doi: 10.1016/j.juro.2017.02.070. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28216329.
69. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1;28(7):1117-23. doi: 10.1200/JCO.2009.26.0133. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20124165; PMCID: PMC2834465.
70. Chang AJ, Autio KA, Roach M 3rd, Scher HI. High-risk prostate cancer-classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014 Jun;11(6):308-23. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.68. Epub 2014 May 20. PMID: 24840073; PMCID: PMC4508854.
71. Marvaso G, Corrao G, Zaffaroni M, Pepa M, Augugliaro M, Volpe S, Musi G, Luzzago S, Mistretta FA, Verri E, Cossu Rocca M, Ferro M, Petralia G, Nolè F, De Cobelli O, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Therapeutic Sequences in the Treatment of HighRisk Prostate Cancer: Paving the Way Towards Multimodal Tailored Approaches. *Front Oncol.* 2021 Aug 4;11:732766. doi: 10.3389/fonc.2021.732766. PMID: 34422672; PMCID: PMC8371196.
72. <https://www.who.int/europe/de/news/item/03-05-2022-obesity-causes-cancer-and-ismajor-determinant-of-disability-and-death--warns-new-who-report> abgerufen am 02.02.2025.
73. Hoda MR, Hamza A, Fischer K, Wagner S, Schneider J, Heynemann H, Fornara P. Übergewicht als Risikofaktor für das Prostatakarzinom: Rolle der Adipozytokine und Beteiligung der Tyrosinkinasen1 [Obesity as a risk factor for prostate cancer: role for adipocytokines and involvement of tyrosine kinase pathway]. *Aktuelle Urol.* 2010 May;41(3):178-83. German. doi: 10.1055/s-0030-1247348. Epub 2010 May 5. PMID: 20446247.
74. Ku HC, Cheng E, Cheng CF. A body shape index (ABSI) but not body mass index (BMI) is associated with prostate cancer-specific mortality: Evidence from the US NHANES database. *Prostate.* 2024 Jun;84(9):797-806. doi: 10.1002/pros.24698. Epub 2024 Apr 1. PMID: 38558412.

75. Lavalette C, Cordina Duverger E, Artaud F, Rébillard X, Lamy PJ, Trétarre B, Cénée S, Menegaux F. Body mass index trajectories and prostate cancer risk: Results from the EPICAP study. *Cancer Med.* 2020 Sep;9(17):6421-6429. doi: 10.1002/cam4.3241. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32639678; PMCID: PMC7476828.
76. Liss MA, Lusch A, Morales B, Beheshti N, Skarecky D, Narula N, Osann K, Ahlering TE. Robot-assisted radical prostatectomy: 5-year oncological and biochemical outcomes. *J Urol.* 2012 Dec;188(6):2205-10. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.009. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23083657.
77. Dell'Oglio P, Mottrie A, Mazzone E. Robot-assisted radical prostatectomy vs. open radical prostatectomy: latest evidences on perioperative, functional and oncological outcomes. *Curr Opin Urol.* 2020 Jan;30(1):73-78. doi: 10.1097/MOU.0000000000000688. PMID: 31714369.
78. Goßler C, May M, Breyer J, Stojanoski G, Weikert S, Lenart S, Ponholzer A, Dreissig C, Burger M, Gilfrich C, Bründl J, Rosenhammer B. High BMI, Aggressive Tumours and Long Console Time Are Independent Predictive Factors for Symptomatic Lymphocele Formation after Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection. *Urol Int.* 2021;105(5-6):453-459. doi: 10.1159/000514439. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33794533; PMCID: PMC8120661.
79. Moskovic DJ, Lavery HJ, Rehman J, Nabizada-Pace F, Brajtbord J, Samadi DB. High body mass index does not affect outcomes following robotic assisted laparoscopic prostatectomy. *Can J Urol.* 2010 Aug;17(4):5291-8. PMID: 20735909.
80. Sforza S, Tellini R, Grosso AA, Zaccaro C, Viola L, Di Maida F, Mari A, Carini M, Minervini A, Masieri L. Can we predict the development of symptomatic lymphocele following robot-assisted radical prostatectomy and lymph node dissection? Results from a tertiary referral Centre. *Scand J Urol.* 2020 Aug;54(4):328-333. doi: 10.1080/21681805.2020.1784270. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32588704.
81. Castle EP, Atug F, Woods M, Thomas R, Davis R. Impact of body mass index on outcomes after robot assisted radical prostatectomy. *World J Urol.* 2008 Feb;26(1):91-5. doi: 10.1007/s00345-007-0217-0. Epub 2007 Oct 17. PMID: 17940773.
82. Keskin MS, Argun ÖB, Öbek C, Tufek I, Tuna MB, Mourmouris P, Erdoğan S, Kural AR. The incidence and sequela of lymphocele formation after robot-assisted extended pelvic lymph node dissection. *BJU Int.* 2016 Jul;118(1):127-31. doi: 10.1111/bju.13425. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26800257.

83. Orvieto MA, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Rocco B, Patel VR. Incidence of lymphoceles after robot-assisted pelvic lymph node dissection. *BJU Int.* 2011 Oct;108(7):1185-90. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10094.x. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21489117.
84. Thomas C, Ziewers S, Thomas A, Dotzauer R, Bartsch G, Haferkamp A, Tsaur I. Development of symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection is independent of surgical approach: a single-center analysis. *Int Urol Nephrol.* 2019 Apr;51(4):633-640. doi: 10.1007/s11255-019-02103-7. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30796729.
85. Zilberman DE, Tsivian M, Yong D, Ferrandino MN, Albala DM. Does body mass index have an impact on the rate and location of positive surgical margins following robot assisted radical prostatectomy? *Urol Oncol.* 2012 Nov-Dec;30(6):790-3. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.10.004. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21458309.
86. Albisinni S, Grosman J, Aoun F, Quackels T, Peltier A, Van Velthoven R, Roumeguère T. Exploring positive surgical margins after minimally invasive radical prostatectomy: Does body habitus really make a difference? *Prog Urol.* 2018 Jun;28(8-9):434-441. doi: 10.1016/j.purol.2018.03.013. Epub 2018 May 20. PMID: 29789234.
87. McKay RR, Berchuck J, Kwak L, Xie W, Silver R, Bubley GJ, Chang PK, Wagner A, Zhang Z, Kibel AS, Taplin ME. Outcomes of Post-Neoadjuvant Intense Hormone Therapy and Surgery for High Risk Localized Prostate Cancer: Results of a Pooled Analysis of Contemporary Clinical Trials. *J Urol.* 2021 Jun;205(6):1689-1697. doi: 10.1097/JU.0000000000001632. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33502237.
88. Chen M, Ma T, Li J, Zhang HJ, Li Q, Wang JJ, Sang T, Cao CL, Cui XW. Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prostate-Specific Antigen (PSA) in the Gray Area: Construction of 2 Predictive Models. *Med Sci Monit.* 2021 Feb 8;27:e929913. doi: 10.12659/MSM.929913. PMID: 33556045; PMCID: PMC7879585.
89. Zou BZ, Wen H, Luo HJ, Luo WC, Xie QT, Zhou MT. Value of serum free prostatespecific antigen density in the diagnosis of prostate cancer. *Ir J Med Sci.* 2023 Dec;192(6):2681-2687. doi: 10.1007/s11845-023-03448-w. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37414978; PMCID: PMC10692254.
90. Abubakar SO, Amoako YA, Tag N, Kotze T. False-positive prostate cancer bone metastases on magnetic resonance imaging correctly classified on gallium-68-prostatespecific membrane antigen positron emission tomography computed

- tomography. *World J Nucl Med.* 2018 Oct-Dec;17(4):305-307. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_89_17. PMID: 30505233; PMCID: PMC6216739.
91. Aminsharifi A, Howard L, Wu Y, De Hoedt A, Bailey C, Freedland SJ, Polascik TJ. Prostate Specific Antigen Density as a Predictor of Clinically Significant Prostate Cancer When the Prostate Specific Antigen is in the Diagnostic Gray Zone: Defining the Optimum Cutoff Point Stratified by Race and Body Mass Index. *J Urol.* 2018 Oct;200(4):758-766. doi: 10.1016/j.juro.2018.05.016. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29758219.
 92. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018 Sep 5;362:k3519. doi: 10.1136/bmj.k3519. PMID: 30185521; PMCID: PMC6283370.
 93. Du X, Dong Y, Liu J, Su Y, Zhu Y, Pan J, Dong B, Chen R, Liu J, Tong Z, Pienta KJ, Rowe SP, Dong L, Xue W. Baseline PSMA-PET/CT as a predictor of PSA persistence following radical prostatectomy in high-risk nonmetastatic prostate cancer patients receiving neoadjuvant therapy. *Prostate.* 2023 Aug;83(11):1112-1120. doi: 10.1002/pros.24553. Epub 2023 May 10. PMID: 37165552. (früher 97).
 94. Reitano G, Ceccato T, Botti S, Bruniera M, Carrozza S, Bovolenta E, Randazzo G, Minardi D, Ruggera L, Gardi M, Novara G, Dal Moro F, Zattoni F. Treatment and Staging Intensification Strategies Associated with Radical Prostatectomy for HighRisk Prostate Cancer: Efficacy Evaluation and Exploration of Novel Approaches. *Cancers (Basel).* 2024 Jul 5;16(13):2465. doi: 10.3390/cancers16132465. PMID: 39001527; PMCID: PMC11240638.
 95. Ma BL, Yao L, Fan Y, Wang Y, Meng YS, Zhang Q, He ZS, Jin J, Zhou LQ. Shortterm benefit of neoadjuvant hormone therapy in patients with localized high-risk or limited progressive prostate cancer. *Cancer Manag Res.* 2019 May 10;11:4143-4151. doi: 10.2147/CMAR.S196378. PMID: 31190986; PMCID: PMC6522651.
 96. <https://erassociety.org> abgerufen am 01.05.2025.
 97. Ryan ST, Patel DN, Parsons JK, McKay RR. Neoadjuvant Approaches Prior To Radical Prostatectomy. *Cancer J.* 2020 Jan/Feb;26(1):2-12. doi: 10.1097/PPO.0000000000000424. PMID: 31977379.

98. McKay RR, Choueiri TK, Taplin ME. Rationale for and review of neoadjuvant therapy prior to radical prostatectomy for patients with high-risk prostate cancer. *Drugs*. 2013 Sep;73(13):1417-30. doi: 10.1007/s40265-013-0107-2. PMID: 23943203; PMCID: PMC4127573.
99. Kowalski C, Sibert NT, Hammerer P, Wesselmann S, Feick G, Carl EG, Klotz T, Apel H, Dieng S, Nyarangi-Dix J, Knoll T, Reike MJ, Duwe G, Bartolf E, Steiner T, Borowitz R, Lümnen G, Seitz AK, Pfitzenmaier J, Aziz A, Brock M, Berger FP, Kaftan BT, Grube C, Häfner T, Hamza A, Schmelz H, Haas J, Lenart S, Lafita A, Sippel C, Winter A, Kedia G, Hadaschik B, Varga Z, Buse S, Richter M, Distler F, Simon J, Wiegel T, Baltes S, Janitzky A, Sommer JP, Hijazi S, Fülkell P, Harke NN, Bolenz C, Khalil C, Breidenbach C, Tennstedt P, Burchardt M. Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie beim Prostatakarzinom – aktuelle Daten von 17.149 Patienten aus 125 zertifizierten Zentren [Urinary incontinence after radical prostatectomy for prostate cancer-data from 17,149 patients from 125 certified centers]. *Urologie*. 2024 Jan;63(1):67-74. German. doi: 10.1007/s00120-023-02197-z. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37747493.
100. Salomon L, Droupy S, Yiou R, Soulié M. Résultats fonctionnels et prise en charge des troubles fonctionnels après prostatectomie totale [Functional results and treatment of functional dysfunctions after radical prostatectomy]. *Prog Urol*. 2015 Nov;25(15):1028-66. French. doi: 10.1016/j.purol.2015.07.013. PMID: 26519966.
101. Untch, M., Stickeler, E. Neoadjuvante Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom. *Gynäkologe* 51, 531–539 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00129-018-4273-x>.
102. Randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie zu Apalutamid bei Patienten mit lokalem oder lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die für eine radikale Prostatektomie vorgesehen sind (PROTEUS). *Aktuelle Urol*. 2022 Feb;53(1):22-23. German. doi: 10.1055/a-1658-3657. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35078258.
103. <https://biermann-medizin.de/neoadjuvante-androgenblockade-vor-radikalerprostatektomie-zukunftskonzept-fuer-hochrisiko-patienten/Neoadjuvante-Androgenblockade-vor-radikaler-Prostatektomie-Zukunftskonzept-für-Hochrisiko-Patienten?> 9. März 2022, abgerufen am 01.12.2024.
104. Lee LS, Sim AYL, Ong CW, Yang X, Ng CCY, Liu W, Rajasegaran V, Lim AMS, Aslim EJ, Ngo NT, Khor LY, Kanavaras R, Allen JCJ, Tay KJ, Yuen JSP, Chong TW, Ho

SSH, Teh BT, Chua MLK. NEAR trial: A single-arm phase II trial of neoadjuvant apalutamide monotherapy and radical prostatectomy in intermediate- and highrisk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022 Apr;25(4):741-748. doi:

10.1038/s41391-022-00496-8. Epub 2022 Jan 28. Erratum in: *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022 Apr;25(4):803. doi: 10.1038/s41391-022-00522-9. PMID: 35091711; PMCID: PMC9705244.

105. Callaris G, Filleron T, Kesch C, Roubaud G, Pradère B, Cabarro B, Malavaud B, Roupret M, Mourey L, Ploussard G. Surgery with or Without Darolutamide in Highrisk and/or Locally Advanced Prostate Cancer: The SUGAR (CCAFU-PR2) Phase 2 Trial Rationale and Protocol. *Eur Urol Oncol.* 2024 Jun;7(3):494-500. doi: 10.1016/j.euo.2023.09.020. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37806843.

Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit von Dezember 2020 bis Mai 2025 am CaritasKrankenhaus St. Josef an der Universität Regensburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Roman Mayr angefertigt.

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Mayr für die Bereitstellung dieses äußerst interessanten Themas und die engagierte Betreuung während dieser Arbeit. Auch wenn die Zeit knapp war, hat Herr Prof. Dr. Mayr immer ein Gespräch ermöglicht, wofür ich mich herzlich bedanken möchte.

Ebenso danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. Christopher Goßler. Die hervorragende Betreuung mit vielen wertvollen Hinweisen und konstruktiver Kritik hat entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern Katja und Jürgen Suchanek, die mir während meines Studiums und meiner Promotion stets liebevoll mit Rat und Tat zur Seite standen. Durch ihren unermüdlichen Zuspruch haben sie maßgeblich zu dieser Arbeit beigetragen, weshalb ich sie ihnen widme.

Jacqueline Pia Suchanek