

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

**Martini-Klinik Hamburg
Zentrum für Urologie
Leiterin: Prof. Dr. med. Margit Fisch**

**Die adjuvante Strahlentherapie im Vergleich mit der salvage Strahlentherapie bei
lymphogen metastasiertem (pN1) Prostatakarzinompatienten nach radikaler
Prostatektomie**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**vorgelegt von:
Patrick Tober aus Osnabrück**

Hamburg 2016

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.02.2017

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. F. Chun

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. T. Schlomm

Inhalt

1. Einleitung	3
2. Hintergründe	5
2.1 Das Prostatakarzinom	5
2.1.1 Anatomie und Aufgabe der Prostata	5
2.1.2 Epidemiologie	6
2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	8
2.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms	10
2.2.1 Früherkennung	10
2.2.2 PSA Wert	10
2.2.3 Digital rektale Untersuchung und transrektaler Ultraschall	12
2.2.4 Prostatabiopsie	13
2.2.5 Bildgebende Verfahren	13
2.2.6 Weitere Diagnostik	16
2.2.7 Grading	17
2.2.8 Staging	18
2.2.9 Progression und Metastasierung	20
2.3 Therapie des Prostatakarzinoms	21
2.3.1 inzidenten Prostatakarzinom	21
2.3.2 lokalisiertes Prostatakarzinom	22
2.3.3 fortgeschrittenes Prostatakarzinom	25
2.3.4 hormonrefraktäres Prostatakarzinom	26
3. Material und Methoden	28
3.1 Zielsetzung der Arbeit	28
3.2 Datenerhebung	28
3.3 Patientenkollektiv	29
3.4 Strahlentherapie	30
3.5 Follow-up	30
3.6 statistische Analyse	31

4. Ergebnisse	33
4.1 Klinische und pathologische Charakteristika des Patientenkollektivs	33
4.2 Onkologisches Outcome bezogen auf das postoperative Vorgehen.....	34
4.3 Onkologisches Outcome im Vergleich der Subgruppen NT/sRT vs. aRT nach propensity score-Matching.....	36
4.4 Onkologisches Outcome NT/sRT vs. aRT im Bezug auf den richtigen Zeitpunkt zur Initiierung einer salvage RTX und die Anzahl der positiven Lymphknoten	37
5. Diskussion.....	39
6. Fazit und Ausblick.....	45
7. Zusammenfassung	46
8. Anhang.....	48
8.1 Original- Fragebogen Martiniklinik	48
8.2 Modifizierter Fragebogen zur Studiendurchführung	51
9. Abkürzungsverzeichnis.....	55
10. Literaturverzeichnis	58
11. Abbildungsverzeichnis	69
12. Danksagungen.....	71
13. Einverständniserklärung	72

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist mit 60.000 Erkrankungsfällen pro Jahr in der Bundesrepublik Deutschland (RKI „Krebs in Deutschland“ 2010) das häufigste Malignom des Mannes. In den letzten 30 Jahren ist die Inzidenz des Tumors so stark wie bei keinem anderen malignen Prozess angestiegen, was zum einen auf hohe Prävalenzen als auch auf verbesserte Diagnostik und Früherkennung zurückzuführen ist. Dennoch gibt es eine hohe Dunkelziffer unentdeckter Tumore.

Vor dem Hintergrund klinisch inapparenter Tumore, nimmt auch die Zahl der fortgeschrittenen bzw. hochgradigen Karzinome zu. Obwohl in diesen Stadien eine operative Therapie nicht kurativ ist und auch keine Methode der ersten Wahl darstellt, wird zunehmend die Indikation zu der radikalen Prostatektomie gestellt. Dies geschieht selbst dann, wenn bereits Metastasen in den Lymphknoten (cN1) vorhanden sind. Die Operation markiert jedoch meist nur den Anfang einer multimodalen Therapie und eines geeigneten Nachsorgekonzeptes.

Es stellt sich jedoch die Frage welche Form dieses Konzept aufweisen muss, um das bestgeeignete Mittel in der Therapie des Prostatakarzinoms zu sein. Neben der Radiotherapie mit kurativem Ansatz stellen die Hormon- und Chemotherapie (medikamentöse Therapie) palliative Therapieansätze dar, von denen sowohl Symptombesserung als auch Lebensverlängerung erwartet wird. Eine der am Häufigsten angewandten Methoden bei der multimodalen Therapie des Prostatakarzinoms ist die Strahlentherapie.

Leider ist jedoch die Frage nach Wirksamkeit und Effektivität der Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie immer noch unzureichend beantwortet. Dies gilt v.a. für Patienten, die nach radikaler Prostatektomie einen positiven Lymphknotenstatus aufweisen. Inwieweit ist bei einem lymphogen metastasierten Prostatakarzinom eine "lokale" Strahlentherapie der Lymphabflusswege sinnvoll? Und wenn, sollte diese geplant adjuvant erfolgen oder erst wenn es Anhalt für ein (biochemisches) Rezidiv des Prostatakarzinoms gibt, als sogenannte "salvage" - Bestrahlung? Es existieren nur zwei retrospektive Arbeiten, die Stellung zu diesen Fragen beziehen: Da Pozzo et al. aus dem Jahr 2009 und die Arbeit von Briganti et al. aus 2011.

Mit dieser Arbeit soll nun dem Missstand Rechnung getragen werden, um zumindest den Versuch eines Lückenschlusses in diesem Bereich anzustreben. In dieser Intention wurden alle Patienten, die in der Martiniklinik am UKE eine radikale Prostatektomie erhalten haben und positiven Lymphknotenstatus aufwiesen, in retrospektiver Form untersucht. Mittels statistischer (u.a. match-pair) Analysen soll v.a. der Stellenwert der adjuvanten versus der salvage Strahlentherapie bei Patienten mit lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom (N1) verglichen werden.

2. Hintergründe

2.1 Das Prostatakarzinom

2.1.1 Anatomie und Aufgabe der Prostata

Die Prostata, oder auch "Vorsteherdrüse" genannt, ist eine etwa kastaniengroße exokrine Drüse des Mannes. Sie liegt extraperitoneal im kleinen Becken und grenzt nach dorsal an das Rektum und nach kranial an die Harnblase, mit der sie auch verwachsen ist. Durch die Prostata hindurch ziehen die proximalen Anteile der Urethra, in welche die Ausführungsgänge der Prostata und die beiden Ducti ejaculatori dextri et sinistri als Fortsetzung der Samenstränge münden. Die morphologische Struktur der Prostata basiert auf zwei Seitenlappen, die nach dorsal durch einen Mittellappen und nach ventral durch den Isthmus prostatae miteinander verbunden sind (Schiebler et al. 2007).

Die Prostata wird von einer Kapsel umschlossen und lässt sich in folgende Kompartimente einteilen: Die periurethrale Mantelzone um die Harnröhre herum, die periphere Zone, die zentrale Zone und eine Übergangs- oder Transitionszone (Schumacher et al. 2005). Alle diese Zonen enthalten Drüsengewebe. Neben ihnen existiert noch ein kleiner anteriorer Bereich, der drüsenfrei imponiert. Die Prostata ist histologisch aus bindegewebigem und muskelzellreichem Gewebe, dem festen Stroma (glatte Muskulatur) und dem eigentlichen Drüsenepithel mit dem zugehörigen Gangsystem aufgebaut. Sie ist eine tubuloalveoläre Drüse mit vorwiegend zweireihigem prismatischem Epithel. Sie beinhaltet ca. 30-50 Drüsenkörper mit ca. 20 Ausführungsgängen (Welsch 2006).

Als Drüse produziert die Prostata ein Sekret, das ca. 15-30 % des Ejakulates ausmacht. Es besteht aus Spermidin, Spermin, Prostaglandinen, Zitronensäure, saurer Phosphatase, Proteasen, Immunglobulinen und Zink. Unter den Proteasen ist die Serin Protease PSA (= Prostata-Spezifisches-Antigen oder auch humanes Kallikrein 3) sehr wichtig. Es dient als organspezifisches Molekül der Verflüssigung des Samens (Polascik et al. 1999) und kann zum einen im Rahmen eines inflammatorischen oder malignen Prozesses und zum anderen bei der benignen Prostata Hyperplasie (BPH) erhöht sein.

2.1.2 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist der häufigste urologische Tumor nach dem 60. Lebensjahr und mit 26,1 % unter der männlichen Bevölkerung auch die Krebserkrankung mit der höchsten Prävalenz (RKI, „Krebs in Deutschland“, 2010).

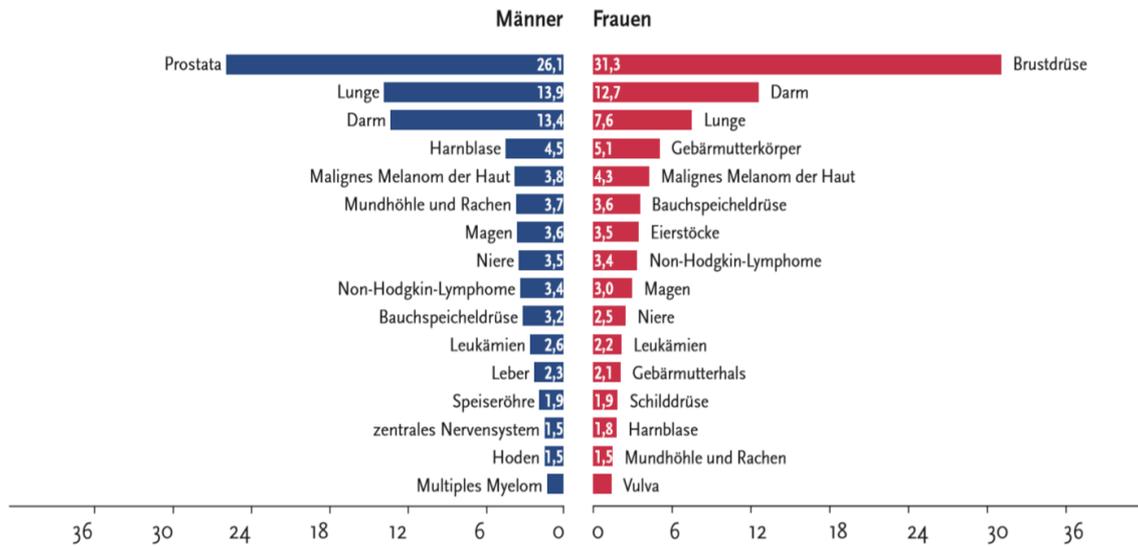


Abb. 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs in Deutschland 2010

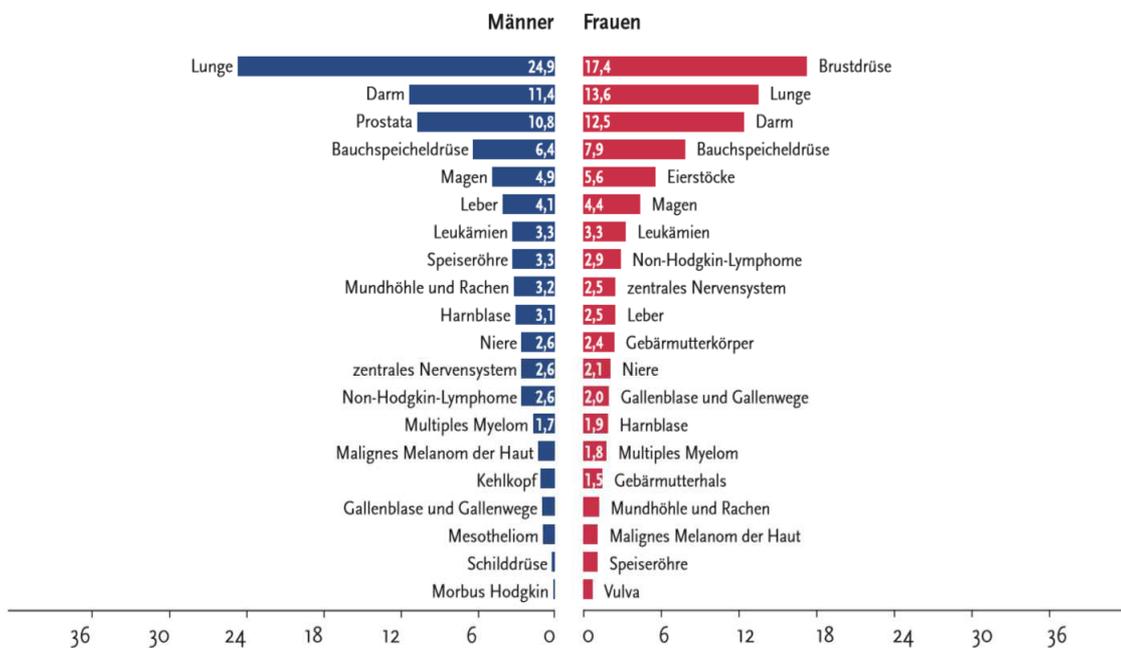


Abb. 2: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2010

Schon seit mehreren Jahren ist das Prostatakarzinom, die Erkrankungshäufigkeit betreffend, sowohl vor dem Kolon- als auch dem Bronchialkarzinom angesiedelt. Lediglich in den Mortalitätsstatistiken liegen diese Krebsentitäten noch vor dem PCa (Prostatakarzinom). Mit einer Rate von 10% hat das PCa jedoch auch einen großen Anteil an den jährlich durch Krebs hervorgerufenen Todesfällen und belegt in der Statistik Platz 3. Aus diesem Grund stellt das PCa in Verbindung mit dem demographischen Wandel und der zunehmend älter werdenden Gesellschaft ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem dar. Seit dem Jahr 1980 ist die Inzidenz der Erkrankung um 200 % angestiegen, was zum einen auf die zunehmend alternde Gesellschaft und zum anderen auf die bessere medizinische Früherkennung zurückzuführen ist. Laut Robert Koch Institut treten pro Jahr ca. 65.830 neue Fälle auf (RKI, „Krebs in Deutschland“, 2010), was die Hochrechnungen aus dem Jahr 2006 sogar noch übertrifft (siehe Tabelle 1). Ferner sterben jedes Jahr etwa 12.000 Menschen an dieser Erkrankung. Ist bisher vor allem ein Anstieg der low risk- Karzinome beobachtet worden, was sicherlich durch das gut etablierte Vorsorgesystem, als auch durch effektive Diagnostikmittel bedingt ist, fällt gerade in der jüngeren Vergangenheit auf, dass es zunehmend zu einer Stadienmigration kommt. Dies bedeutet, dass erkrankte Männer bereits in einer frühen Erkrankungsphase fortgeschrittene Krebsentitäten aufweisen und es so auch zu einem Anstieg der high risk- Karzinome kommt.

	Männer
Erkrankungsfälle 2006	60.120
<i>Projektion für 2010</i>	64.370
Rohe Neuerkrankungsrate*	149,1
Standard. Neuerkrankungsrate (Europa)*	110,1
Standard. Neuerkrankungsrate (Welt)*	74,4
Sterbefälle 2006	11.577
Standard. Sterberate (Europa)*	21,2
Standard. Sterberate (Welt)*	12,3

* je 100.000

Tabelle 1: Erkrankungs- und Sterbefälle des Prostatakarzinoms in Europa und weltweit

In der Statistik sind jedoch nur die klinisch auffälligen bzw. erfassten Erkrankungen mit einbezogen. Die reale Zahl liegt durch eine gewisse Dunkelziffer weit höher, da z.B. einige Karzinome erst bei einer Autopsie gefunden werden und sonst klinisch inapparent sind (Sakr et al. 1994). Deskriptiv werden deswegen folgende PCa unterschieden: das klinisch manifeste PCa (rektal tastbar, mit/ohne Symptome z.B.

dolent oder indolent), das okkulte PCa (nicht tastbar, Manifestation durch Metastasen), das inzidentielle PCa (Zufallsbefund bei BPH OP) und das latente PCa (Obduktionsbefund) (Sökeland 2008, Golz et Störkel 1999).

Hinsichtlich der Inzidenz der Erkrankung gibt es erhebliche geographische Unterschiede. Während die Bundesrepublik Deutschland (BRD) mit 30 Neuerkrankungen zu 100.000 Einwohnern eher im Mittelfeld liegt, stehen der asiatische Raum mit China (1,3/100.000) und Japan (3,4/100.000) für ein Niedrigrisikogebiet und Nordamerika mit 60/100.000 bei weißen Amerikanern und 95/100.000 bei farbigen Amerikanern für ein Hochrisikogebiet (Graefen 2010). Als Gründe für diese unterschiedlichen Erkrankungsraten lassen sich umweltbezogene, diätetische, ethnische und genetische Faktoren anführen. Ebenso gibt es Unterschiede bezüglich der Wahrnehmung medizinischer Einrichtungen und Früherkennungsmaßnahmen (Jemal 2005). So zeigen Länder wie USA und Kanada, in denen der PSA Früherkennungstest flächendeckend angewandt wird, auch eine höhere Entdeckungsrate.

2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die genauen ätiologischen Hintergründe des Prostatakarzinoms sind weitestgehend ungeklärt. Aus diesem Grund existieren bisher auch keine evidenzbasierten Präventionsmaßnahmen. Leitliniengerecht werden präventiv lediglich allgemeine Verhaltensweisen wie ein gesunder Lebensstil mit körperlicher Aktivität und einer ausgewogenen Ernährung empfohlen (Kushi et al. 2006).

Als gesicherte Risikofaktoren können ein hohes Alter, eine positive Familienanamnese und die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen gezählt werden, die im Folgenden noch einmal kurz thematisiert werden.

Das Alter: Je älter die Patienten sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit ein PCa zu haben. Vor dem 40. Lebensjahr tritt das PCa nur zu sehr geringen Prozentsätzen auf. 40-80% der PCa Patienten sind zwischen 70 und 80 Jahre alt, was sich in einem medianen Erkrankungsalter von etwa 69 Jahren (Saarländisches Krebsregister, S3 Leitlinie 2014) niederschlägt.

Die Prädisposition: Es wird davon ausgegangen, dass 10-15% der PCa's auf genetische Vererbung zurückzuführen sind, die auf Veränderungen des ersten und des X-Chromosoms basiert (Graefen 2010). Das Risiko, ein PCa zu entwickeln, steigt bei Patienten, deren Bruder oder Vater erkrankt sind, um das 2,2-fache. Sind mehrere Angehörige erkrankt, steigt das Risiko für ein PCa bei zwei betroffenen Verwandten auf 4,9% und bei drei erkrankten Angehörigen auf 10,9%. Das Risiko steigt entsprechend dem Verwandtschaftsgrad an, so sind Verwandte I. Grades (Vater, Bruder) gefährdeter als Verwandte II. Grades (Cousin, Großvater, Onkel) (Hayes et al. 1995, Whittemore et al 1995, Steinberg et al. 1990).

Die Ethnizität: Statistisch gesehen gibt es in den Ländern/Kontinenten dieser Welt auch unterschiedlich Erkrankungsraten bezüglich des PCa. Hier stehen genetisch vererbte Faktoren, die sich in den verschiedenen Bevölkerungsgruppen unterscheiden, bei der Krankheitsentstehung im Vordergrund, sodass bestimmte Subgruppen in ihrem Lebensraum ein definiertes Risiko für die Erkrankung haben. Wenn jedoch beispielsweise ein Asiate aus einem Niedrigrisikogebiet (z.B. China) in die USA, ein Hochrisikogebiet, zieht, gleicht sich sein Risiko ein PCa zu entwickeln dem regionalen Risiko nach einem gewissen Zeitraum an. Dies wiederum stellt umgebungs- und umweltbezogene, sozioökonomische und diätetische Faktoren in den weiteren Fokus (Graham et al. 1983, Herbert et al. 1998), die eine multifaktorielle Genese des PCa vermuten lassen (Haese et al. 2007).

Zu diesen nicht evidenzbasierten Risikofaktoren gehören neben den Umwelt- und Ernährungsfaktoren auch hormonelle Einflüsse. Ein hoher Testosteronspiegel regt nachweislich das Wachstum der Karzinomzellen an und steigert so das Risiko für PCa. Demgegenüber steht die protektive Rolle der Östrogene, die das Wachstum hemmen. Lokal entzündliche Prozesse im Rahmen einer Prostatitis, aber auch im Hinblick auf die Promiskuität des männlichen Geschlechtes mit Vorliegen von Geschlechtskrankheiten zeigen ein erhöhtes Quotenverhältnis für eine Assoziation mit einem PCa (Dennis et al. 2002).

Diätetisch sind fettreiche und faserarme Kost, wie sie gehäuft in den USA vorkommen (Armstrong et al. 1975, Rose et al. 1986, Kushi et al. 2002), eher ungünstig. Demgegenüber wirkt die faserreiche Kost im asiatischen Raum, die hauptsächlich auf Gemüse, Getreide und Sojaprodukten basiert, protektiv.

2.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms

2.2.1 Früherkennung

Ab dem 55. Lebensjahr, bei familiärer Belastung schon ab dem 40. Lebensjahr werden in der Bundesrepublik Vorsorgemaßnahmen empfohlen. Im Zeitraum vom 45. bis zum 54. Lebensjahr sind keine Früherkennungsmaßnahmen empfohlen, jedoch sollten Männer ab 45 Jahren auf die Möglichkeit der Früherkennung hingewiesen werden (S3-Leitlinie 2014). Die klassische Vorsorgeuntersuchung setzt sich aus der Bestimmung des PSA Wertes, der digital rektalen Untersuchung (DRU) und dem transrektalen Ultraschall (TRUS) zusammen. Bei Männern, die eine Früherkennung wünschen, orientiert sich das Intervall der Nachsorgeuntersuchungen an der Höhe des PSA- Wertes (siehe unten).

2.2.2 Der PSA Wert

Das Prostata Spezifische Antigen, kurz als PSA beziffert, welches 1971 von Hara et al. entdeckt wurde, ist ein einkettiges Glykoprotein, welches von den sekretorischen Drüsenepithelzellen der Ductuli prostatae sezerniert wird und die Koagulation der Samenflüssigkeit verhindert (Polascik et al. 1999). Das PSA ist ein organspezifisches Protein, welches jedoch nicht nur bei Karzinomen vermehrt produziert wird, sondern auch in höherem Maße z.B. bei einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) und einer Prostatitis oder sogar nach lokaler Reizung (z.B. vermehrt bei Radfahrern, Manipulation im Rahmen von Sexualpraktiken, etc.) festgestellt werden kann.

Die PSA Wert Bestimmung kann bei Männern, die diese Vorsorgemaßnahme wünschen, ab dem 45. Lebensjahr erfolgen (S3-Leitlinie 2014). Bei erhöhtem Risiko kann diese Altersgrenze um 5 Jahre reduziert werden. Die wiederholte PSA- Kontrolle orientiert sich aktuell an der Höhe des gemessenen Wertes: $PSA < 1$ ng/ml Intervall alle 4 Jahre, $1-2$ ng/ml PSA- Bestimmung alle 2 Jahre und $PSA > 2$ ng/ml jährliche Kontrolle (S3 Leitlinie 2014, Lilja et al. 2011). Das Protein liegt in zwei Varianten vor: Einerseits als freies PSA (fPSA), welches ungebunden im Blut zirkuliert und andererseits als gebundenes PSA, das an Proteine wie Alpha2-Makroglobulin oder

Alpha2-Antichymotrypsin gebunden ist (Heidenreich 2010). Unterschieden werden 3 PSA Bereiche: < 4 ng/ml, $> 4 - 10$ ng/ml und > 10 ng/ml (Catalona et al. 1991). Der Bereich < 4 ng/ml gilt als Niedrigrisikobereich für das Vorliegen bzw. die Entwicklung eines PCa. Jedoch ist bekannt, dass bereits ab einem Wert von 2,5 ng/ml zu 19 - 22% ein PCa diagnostiziert werden kann (Schroder et al. 1999). Ab einem Wert von 4 ng/ml wird die Indikation zur Prostatabiopsie gestellt. Der Bereich von 4 - 10ng/ml gilt als eine Art diagnostische Grauzone, da Studien zeigen konnten, dass drei von vier Biopsien in diesem Patientenkollektiv ohne Tumornachweis bleiben (Andriole et al. 1994, Ellis et al. 1994, Hammerer et al. 1994). Deswegen geht man bei diesem Bereich eher von einem benignen Prozess aus. Ab dem Wert 10 ng/ml ist die Wahrscheinlichkeit eines PCas mit 50% sehr groß (Catalona et al. 1993).

Zur Unterscheidung, ob ein maligner oder benigner Prozess vorliegt, werden noch andere Kriterien herangezogen. Eines dieser Kriterien ist der Quotient des fPSA zum Gesamt-PSA. Ist dieser erniedrigt ($< 15\%$), geht man von einem PCa aus, da das fPSA die biologisch aktive Form des PSA ist und beim PCa in geringerer Form vorliegt als das komplexierte PSA (cPSA). Im Vergleich zu einer BPH verhalten sich die Mengen des prozentualen Auftretens von fPSA und cPSA bei dem PCa genau entgegengesetzt, sodass der Quotient von fPSA und Gesamt-PSA eine gute Unterscheidungsmöglichkeit zwischen einem benignen und einem malignen Prozess darstellt (McDermed et al. 2006). Weiterhin zu beachten ist die Geschwindigkeit des PSA Anstieges innerhalb eines Jahres (velocity). Bei einem signifikanten Anstieg von 0,75 ng/ml/Jahr, deutlich mehr als im Vergleich zu gutartigen Prostataerkrankungen, nimmt man ein PCa an (Carter et al. 1994).

Um die Messgenauigkeit zu erhöhen, kann man ebenfalls die Prostata-Dichte erfassen. Man bildet einen Quotienten aus dem PSA Wert und dem Prostatavolumen, da die Prostata ihrer Größe und dem Drüsenvolumen entsprechend nur eine bestimmte Anzahl an PSA produzieren kann. Bei einem erhöhten Quotienten > 0.15 ist die Annahme eines PCa naheliegend und die Biopsieindikation wird gestellt (Graefen 2010). Das PSA ist aber nicht nur ein guter Screening Marker, sondern dient auch der Überwachung einer späteren Therapie und der Entwicklung eines biochemischen Rezidivs (BCR). Physiologisch bleibt noch zu beachten, dass der PSA Wert mit zunehmendem Alter ansteigt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass mit ansteigendem Alter auch das

Prostatavolumen größer wird. Während die Prostata eines jungen Mannes 20 g wiegt, kann das Gewicht im Alter auf weit über 100 g ansteigen. Durch diese Größenzunahme vermehren sich die sekretorischen Drüsenzellen, die das PSA produzieren. So ist der Wert immer in Relation zum Alter und somit zur Prostatagröße zu betrachten. Deswegen werden sogenannte „altersspezifische Grenzwerte“ definiert: Bis zu einem Alter von 50 Jahren 2,5 ng/ml, bis 60 Jahre 3,5 ng/ml, bis 70 Jahre 4,5 ng/ml und bis 80 Jahre 6,5 ng/ml (Graefen 2010).

2.2.3 Digitale rektale Untersuchung (DRU) und transrektaler Ultraschall (TRUS)

Neben der PSA Wert Bestimmung ist die DRU zusammen mit dem TRUS eine wichtige Maßnahme zur Früherkennung des PCa. Bei der DRU wird die Prostata rektal abgetastet und auf höckerige Knoten, derbe Areale und Abgrenzungsverlust bzw. verminderte Schleimhautverschieblichkeit hin untersucht.

Als Früherkennungsmaßnahme ist die DRU jedoch nicht ausreichend. Zum einen sind PCa's meist nur in fortgeschrittenen Stadien tastbar, wenn eine Organbegrenzung nicht mehr gegeben ist, und zum anderen kann nur die vom Rektum aus tastbare dorsal periphere Zone erfasst werden und die restlichen Zonen bleiben unbeachtet. Deswegen liegt die Sensitivität der DRU auch nur bei 40% (Hammerer et al. 2002).

Ebenso kann und sollte der TRUS nicht als alleiniges diagnostisches Mittel eingesetzt werden. Die Prostata kann zwar „komplett“ (in Längs- und Querrichtung) geschallt werden, jedoch können hyporeflexive Areale nicht nur beim PCa, sondern auch bei der BPH, bei Zysten oder bei Entzündungen auftreten. Hinzu kommt, dass sehr kleine Tumoreale nicht suffizient erkannt werden können (Shinohara et al. 1989). Um herauszufinden, ob beim PCa eine Samenblaseninfiltration vorliegt, ist die TRUS ein gutes Hilfsmittel, welches Hinweise liefern kann, jedoch meist keine endgültige Diagnose stellen lässt. Alle drei Früherkennungsuntersuchungen (PSA, DRU und TRUS) zusammen sind sehr aussagekräftig bezüglich des Vorliegens eines PCa. Sind alle drei Untersuchungen positiv, liegt der positive prädiktive Wert bei 60% (Babaian et al. 1992), weswegen die Kombination dieser Trias in der Früherkennung sinnvoll ist.

2.2.4 Die Prostatabiopsie

Die Indikation zu einer Prostatabiopsie wird in drei verschiedenen Szenarien gestellt: Zum einen, wenn der PSA Wert $>4\text{ng/ml}$ ist, zum anderen nach einer positiven DRU und desweiteren bei einem starken Anstieg des PSA Wertes innerhalb eines Jahres (S3-Leitlinie 2014; Seite 34). Die Stanzbiopsie erfolgt unter sonographischer Kontrolle und ist das einzige Mittel mit dem ein PCa sicher bewiesen werden kann. Sie erfolgt unter einer Lokalanästhesie (Hergan et al. 2007) und mit Antibiotikaschutz (Bootsma et al. 2008). Es werden 12 Gewebezylinder aus Apex, Mitte und Basis der Prostata gestanzt und vom Pathologen untersucht (Hodge et al. 1989). Die Stanzen werden in markierten Zylindern zur Untersuchung gebracht, sodass sie genau dem Ursprung zugeordnet werden können. Die früher als Standard durchgeführte Sextantbiopsie wurde durch diese Variante abgelöst, da auf diese Art und Weise bereits 20 - 30% mehr PCa's in der ersten Biopsiesitzung entdeckt werden (Chun et al. 2007, Palisaar et al. 2003). Mit ansteigender Tendenz wird die Prostatabiopsie als MRT gestützte Ultraschall Fusionsbiopsie durchgeführt. In dieser Technik werden die angefertigten MRT-Aufnahmen mit dem Ultraschallbild korreliert, um anschließend eine zielgenauere Biopsie der im MRT identifizierten „target lesion“ herbeizuführen.

Zu über 90 % handelt es sich beim PCa um subkapsuläre Adenokarzinome, die makroskopisch derb, unscharf begrenzt und mit grauweiß – gelblichen Herden imponieren und vorwiegend im Apex prostatae oder der Basis lokalisiert sind (Helpap 1989). Mikroskopisch zeigen sie ein Bild von dicht zusammen gewachsenem einschichtigem Drüsenepithel mit Verlust der Basalzellschicht und verschieden ausgeprägtem Wachstumsmuster, das cribriform bis anaplastisch sein kann. Neben Adenokarzinomen treten auch intraduktale Urothelkarzinome, Plattenepithelkarzinome und schwer behandelbare Sarkome zu einem sehr geringen Prozentsatz auf (Grafen 2010).

2.2.5 Bildgebende Verfahren

In der Primärdiagnostik des PCa spielten bildgebende Verfahren, abgesehen von der Sonographie, lange Zeit eine untergeordnete Rolle. Insbesondere die Computertomographie wird oft nur als ergänzende diagnostische Methode zur

Standarddiagnostik herangezogen, während die Magnetresonanztomographie zunehmend als primäres diagnostisches Mittel, auch im Hinblick auf den TRUS, eingesetzt wird, da sich Kostenabwägungen hier mittlerweile die Waage halten (de Rooij et al. 2014).

Eine genaue lokale Differenzierbarkeit zwischen dem normalen und dem maligne veränderten Prostatagewebe, gelingt mittels CT nicht. Somit ist der Einsatz einer CT weder zur Detektion eines Prozesses noch zur Durchführung eines Lokalstaging geeignet. Hier ist die multiparametrische MRT überlegen und wird zunehmend häufiger zur Identifizierung eines Lokalbefundes herangezogen (Pisansky et al. 1996, Cagiannos et al. 2003, Abdollah et al. 2012, Haese et al. 2002). Hochauflösenden T2- gewichteten Sequenzen (T2w), die funktionellen Methoden der diffusionsgewichteten MRT (DWI) und die dynamisch kontrastmittelgestützten Sequenzen (DCE- MRI) bei 1,5 oder 3 Tesla (T) Feldstärke, sind Mittel der Wahl im Rahmen der technischen Untersuchungsdurchführung (Franiel et al. 2011, Röthke et al. 2013). Die DWI-Sequenzen sind hier von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung der peripheren Prostatazone, wohingegen die morphologischen T2w- Sequenzen vor allem zur Beurteilung der zentralen Drüsenregion benutzt werden (Schimmoller et al. 2014, Baur et al. 2014).

Etabliert hat sich ein sogenanntes PI-RADS Scoring System (Prostate Imaging Reporting and Data System), welches durch das American College of Radiology implementiert worden ist. Dieses liegt mittlerweile in der 2. Version vor und zielt im Wesentlichen darauf ab eine Einteilung der im MRT identifizierten Prostataläsionen vorzunehmen. Hier erfolgt in aufsteigender Reihenfolge eine Wahrscheinlichkeitsabschätzung bezüglich eines eventuell vorliegenden, signifikanten Prostatakarzinoms durch ein Scoring System, welches auf einer Likert Skala basiert:

- PI-RADS Score 1: das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist sehr unwahrscheinlich
- PI-RADS Score 2: das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist unwahrscheinlich

- PI-RADS Score 3: das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist fragwürdig (unklarer Befund)
- PI-RADS 4: das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist wahrscheinlich (Durchmesser < 1.5cm)
- PI-RADS 5: das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist sehr wahrscheinlich (Durchmesser \geq 1.5cm)

Eine Summenscorebildung bei mehreren Läsionen entfällt in der 2. Version des PI-RADS Scores. Stattdessen sollte konsequent jede Läsion ab einem Wert von 3 an biopsiert werde. Beschrieben werden maximal 4 Läsionen mit dem höchsten Score, die sowohl in maximaler Ausdehnung als auch in Lokalisation genau angegeben werden. Hierbei wird die Prostata in 36 Regionen aufgeteilt, zuzüglich 2 Regionen für die Samenblasen und 1 Region für den externen Sphinkter der Urethra (American College of Radiology 2015).

Die Detektionsraten für Prostatakarzinome Gleason \geq 3+4 zeigen für die multiparametrische MRT unter Nutzung des PI-RADS Scores eine diagnostische Genauigkeit von 0.9 (Thompson et al. 2014). Die Sensitivität für den Nachweis eines PCa betrug 96% und die Spezifität 71 %. Ein PI-RADS Score von 5 war in 88% der Fälle mit einem PCa vergesellschaftet (Schimmoller et al. 2014). Gleichzeitig gab es wenig Fälle falsch positiver Identifizierungen, so entsprachen Läsionen PI-RADS 1 oder 2 in keinem Fall einem high-risk und nur in 1,3% der Fälle einem intermediate-risk PCa (Thompson et al. 2014). Im Vergleich verschiedener Radiologen zeigte sich eine geringe „Interreader“ – Variabilität (Übereinstimmungsgrad verschiedener Radiologen bezüglich eines Befundes) von $K=0,80$ (Schimmoller et al. 2013), welche sich mit dem Versionsupdate noch weiter zu verbessern scheint.

Beim Vergleich verschiedener MRT Gantrys konnte konstatiert werden, dass höhere Feldstärken im Hinblick auf den Vergleich von 1.5 zu 3 Tesla bessere Ergebnisse liefern (Heijmink et al. 2007, Futterer et al. 2006) und dementsprechend zu bevorzugen sind. Unter Nutzung einer Endorektalspule bei 1,5 T in Kombination mit dem PI-RADS Score scheint die reine Feldstärke jedoch statistisch keine Rolle zu spielen. Aufgrund der geringen Sensitivität bei low-risk Patienten kann das MRT weiterhin jedoch eher in

der Gruppe der intermediate und high-risk Patienten einen Vorteil bieten (Wang et al. 2004, D'Amico et al. 2000, Engelbrecht et al. 2001).

Im Hinblick auf das Staging von Lymphknotenmetastasen weisen CT und MRT ähnliche Eigenschaften auf. Es wird mit beiden Methoden ein indirektes Lymphknotenassessment vorgenommen, indem die Größe der Lymphknoten als Maß für die Wahrscheinlichkeit einer Invasion angenommen wird. In dieser Technik wird der kurze Lymphknotendiameter (Querdurchmesser) gemessen und auf den Grenzwert von 10 mm bezogen. Zusätzliche Informationen können eine Veränderung der Lymphknotenform (ovalär - rund) und eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme liefern, jedoch wird sich nach den RECIST 1.1 Kriterien auf den reinen Größenmesswert beschränkt. Als Konsequenz zeigt sich dementsprechend eine geringe Sensitivität (<40%) (Hovels et al. 2008), da eine mikroskopische Infiltration nicht nachgewiesen werden kann. Exemplarisch sei hier die Studie von Abuzallouf et al. aus dem Jahr 2004 genannt, in der von 4264 Patienten, die sowohl eine CT und als auch eine Lymphadenektomie erhalten haben, bei 654 Patienten nach histologischer Aufarbeitung positive Lymphknoten gefunden wurden. In der CT wurden lediglich 105 Patienten (2,5%) detektiert. Insgesamt liegt die Detektionsrate bei Patienten mit Gleason Score < 8 und PSA < 20ng/ml etwa bei < 1% (Tiguert et al. 1999). Aufgrund dieser geringen Sensitivität und eines großen blinden Bereiches bei nicht detektierbarer mikroskopischer Invasion sollte das Lymphknotenstaging mittels CT und MRT lediglich bei high risk Patienten primär oder als ergänzendes diagnostisches Mittel durchgeführt werden.

2.2.6 Weitere Diagnostik

Im Rahmen der Erstdiagnose des PCa ist es notwendig eine Nierensonographie durchzuführen, um eine Obstruktion des Harnleiters z.B. durch einen lokal infiltrativen Prozess und mit anschließender Stauungsnieren auszuschließen.

Ein weiteres wichtiges Diagnostikum des PCa ist die Skelettszintigraphie (Ishizuka et al. 2005). Sie ist ein zuverlässiges Mittel zur Entdeckung von Fernmetastasen, da sich der verwendete radioaktive Tracer in Gebieten mit erhöhter Proliferationsrate anlagert, wie es bei den osteoblastischen Knochenmetastasen des PCa der Fall ist. Die

Detektionsrate liegt bei nahezu 100%. Der einzige Nachteil ist eine geringe Spezifität, da Knochenumbau- und Heilungsprozesse dieselben Signale hervorrufen können, wie die knochenbildenden Metastasen. Diese Untersuchungsmethode entfällt bei einem gut differenzierten Tumor sowie bei einem PSA unter 10, da in der überwiegenden Zahl der Fälle keine Fernmetastasen auftreten (Graefen 2010).

2.2.7 Grading

Nach erfolgter Prostatabiopsie werden die gestanzten Gewebezylinder vom Pathologen begutachtet und entsprechend ihrem zytologischen Differenzierungsgrad eingeteilt. Die Ergebnisse dienen als prognostischer Faktor in der weiteren Behandlung des Patienten. Die Gleason Klassifikation aus dem Jahr 1966 ist das am häufigsten angewandte Schema. Dieser Klassifikation zur Folge wird eine Einteilung vorgenommen, die sich an dem histologischen Wachstumsmuster der Prostatazellen orientiert. Zytologische Eigenschaften bleiben hierbei unbeachtet. Es werden fünf Wachstumsmuster unterschieden, die einem bestimmten Differenzierungsgrad entsprechen (Gleason D. 1966). Gleason Grad 1 repräsentiert ein gut differenziertes Gewebe, das dem gesunden Normalgewebe am Nächsten kommt und Gleason Grad 5 ein stark entdifferenziertes Gewebe, welches dem Ursprungsgewebe am unähnlichsten ist.

Der Pathologe vergibt nun zwei Gleason Grade, zum einen für das Wachstumsmuster, das in dem Präparat am Häufigsten vorkommt und somit die größte Ausdehnung hat und zum anderen für das Muster, was am Zweithäufigsten im Präparat auftritt. Diese beiden Zahlen werden addiert, sodass man immer eine Präparateinteilung nach dem Gleason Score (GS) zwischen 2 und 10 erhält. Ein GS von 2-4 entspricht demzufolge einem hochdifferenzierten PCa, ein GS von 5-6 einem mäßig differenzierten PCa, ein GS von 7 einem mäßig niederdifferenzierten PCa und ein GS von 8-10 einem niederdifferenzierten PCa (Epstein 1996). Dementsprechend ist die Malignität des Tumors bei einem GS von 10 am Höchsten und bei einem GS von 2 am Niedrigsten. Im Jahr 2005 fand eine Aktualisierung der Gleason Klassifikation statt. Dieses modifizierte Gleason Grading nach Helpap (2009) ändert den am häufigsten vergebenen Score von 6 nach 7a ab und zeigt eine bessere Übereinstimmung zwischen der Biopsie und dem Prostatektomiepräparat (Epstein et al. 2006). Dieser Revision nach entsprechen

Karzinome GS 6 und 7a eher low grade Tumoren, während ab GS 7b zu 79 % Tumore der Stadien pT3 - 4 vorliegen.

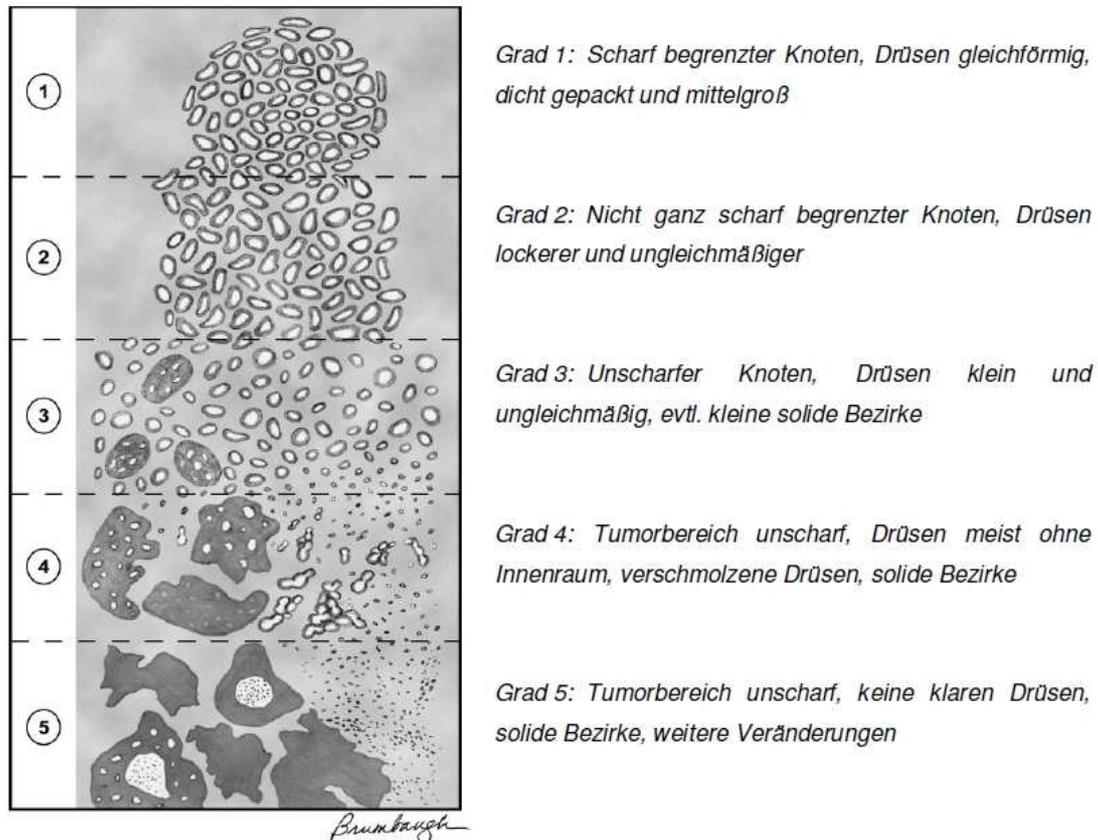


Tabelle 2, Abb.3: Zeichnerische Darstellung der verschiedenen Gleason Score Level und die dazu gehörigen Erläuterungen

2.2.8 Staging

Das Staging dient der Beurteilung sowie Einteilung der Ausdehnung des Prostatakarzinoms. Es wird sowohl die lokale Tumorausdehnung als auch die Streuung des Primarius berücksichtigt. Als Standard wird hier die Tumor Node Metastasis (TNM) Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer) und der WHO (World Health Organisation) angewendet. Die TNM Klassifikation existiert für jeden Tumor und beinhaltet für jedes Stadium der Erkrankung eine genaue Definition, die für den jeweiligen Tumor und dessen Lokalisation speziell entwickelt wurde. Je nach Fortschritt und Stadium der Erkrankung wird eine Zahl in aufsteigender Reihenfolge festgelegt. Es ist genau definiert bis zu welchem Punkt die jeweilige Zahleneinteilung vorgenommen wird. Mit dem „T“ wird die lokale Ausdehnung des Tumors beschrieben. Ein Stadium T2 gibt beispielsweise ein Prostata begrenztes Wachstum an, das bei T3

schon über diese hinausreicht. Durch Buchstabenzusätze, die nach der Zahl gesetzt werden, wird eine weitere Unterteilung erreicht. So ist ein Stadium T2a auf weniger als die Hälfte eines Prostatalappens begrenzt, während ein Stadium T2c schon beide Prostatalappen befällt. Der Buchstabe „N“ steht in der Klassifikation für den regionären Lymphknotenbefall. Ist dieser vorhanden wird eine 1 gesetzt, unabhängig von der Anzahl der befallenen Lymphknoten, um die entsprechende Klassifikation vorzunehmen. Analog dazu wird bei vorhandenen Fernmetastasen das „M“ mit der Zahl 1 angegeben. Diese Einteilung wird jedoch nach Lokalisation der Metastasen wiederum mit Buchstaben nachgruppiert, wie in der nachstehenden Tabelle nochmals genau aufgeschlüsselt ist. Im Zusammenhang mit dem Gleason Score ergeben sich aus der TNM Klassifikation sowohl prognostische als auch therapeutische Konsequenzen.

Primärtumor (T)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Keine Evidenz für einen Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Tumor (nicht palpabel und nicht durch bildgebende Verfahren sichtbar) T1a: Inzidenter Tumor in $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes T1b: Inzidenter Tumor in $> 5\%$ des resezierten Gewebes T1c: Tumor in Stanzbiopsien identifiziert
T2	Tumor auf die Prostata beschränkt T2a: Weniger als die Hälfte eines Prostatalappens befallen T2b: Mehr als die Hälfte eines Prostatalappens befallen T2c: Beide Prostatalappen befallen
T3	Tumor nicht mehr auf die Prostata beschränkt T3a: Ein- oder beidseitiger Kapseldurchbruch T3b: Tumorinfiltration der Samenblasen
T4	Tumor infiltriert angrenzende Strukturen (außer Samenblasen) wie Sphincter externus, Rektum, Beckenboden oder laterale Beckenwand

Regionale Lymphknoten (N)

NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in regionären Lymphknoten

Fernmetastasen (M)

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen M1a: Metastasen in nichtregionalen Lymphknoten M1b: Knochenmetastasen M1c: Andere Fernmetastasen

Tabelle 3: TNM-Klassifikationen des Prostatakarzinoms

2.2.9 Progression und Metastasierung

Das PCa ist ein langsam wachsender Tumor, dessen Größe jedoch stark mit der Malignität des Tumors in Zusammenhang steht (Graefen 2010). Ein PCa von 0,1 cm³ oder 0,2 cm³ besitzt dementsprechend noch keine Metastasierungsfähigkeit, es bleibt somit auf das Organ begrenzt. Ab einer Größe von 4cm³ wird dem Tumor die Fähigkeit zur Kapselpenetration und Samenblaseninfiltration zugeschrieben. Infiltrationen des Rektums finden sich aufgrund der Begrenzung durch die Denonvillier-Faszie erst in sehr späten Stadien. Ein manifestes PCa ist ab 0,5 cm³ als behandlungsbedürftig eingestuft, wohingegen ein 12 cm³ großer Tumor bereits häufig einen fernmetastasierten Zustand erreicht hat. Eine Metastasierung erfolgt zunächst lymphogen. Die erste Station der Lymphabflusswege stellen die Lymphknoten (LK) der Fossa obturatoria und der Iliakalgefäße dar. Die nächsten Stationen der Lymphe sind dann die präsakralen, inguinalen und paraaortalen Lymphknoten. Erst dann können mediastinale und supraclaviculäre LK befallen werden. Nach der lymphogenen kann es auch zur hämatogenen Metastasierung kommen, welche vor allem die Knochen betrifft. Es entstehen vorwiegend osteoblastische Metastasen, die zu einem erhöhten AP (alkalische Phosphatase) Wert führen. Die am häufigsten betroffenen Knochen sind der Femur (43,2%), das Os sacrum (39,7%), cervikale Wirbelkörper (38,2%) und die Rippen (33,7%) in absteigender Reihenfolge (Conti et al. 2008). Gemäß diesen Eigenschaften lassen sich nach Progression, TNM Stadium und GS Risikogruppen für das PCa erstellen (D'Amico et al. 1998):

Low risk	PSA < 10	Gleason score < 6	Stadium T1c, T2a
Intermediate risk	PSA < 20	Gleason score < 7	Stadium T2b
High risk	PSA > 20	Gleason score > 8	Stadium > T2c

Tabelle 4: Einteilung der Risikogruppenkonstellationen des Prostatakarzinoms (nach D'Amico et al. 1998)

Neben prognostischen Aussagen lassen sich diese Gruppen zur Festlegung einer Therapie nutzen, die ebenfalls stadienadaptiert geplant und durchgeführt wird.

Stadien		Metastasen vorhanden	Mortalität 5-10 Jahre
A1	T1a	0%	2%
A2	T1b	25%	20%
B1	T2a	15%	20 %
B2	T2c	35%	70%
C	T3	50%	75%
D1,D2	N1-3, M1	100%	> 50% (3 Jahre)

Tabelle 5: Natürlicher Krankheitsverlauf unbehandelter Patienten (nach einer Literaturzusammenstellung von Catalona)

2.3 Die Therapie des Prostatakarzinoms

Wie bereits kurz erwähnt wurde orientiert sich die Therapie am Stadium der Erkrankung. Dementsprechend wird ein fortgeschrittenes Stadium mit nachgewiesenen Fernmetastasen anders behandelt, als ein frühes Stadium mit noch erhaltener Organbegrenzung.

2.3.1 Das inzidente Prostatakarzinom

Ein Prostatakarzinom gilt als inzidenter PCa, wenn es per Zufall (z.B. bei einer TURP - transurethrale Resektion der Prostata) im Rahmen einer BPH- Operation entdeckt wird. Das Resektat ist selten mit mehr als 5% an Tumorgewebe durchsetzt und entspricht einem Stadium T1a nach TNM. In diesem Falle ist meist keine radikale Therapie notwendig. Der Handlungsbedarf beschränkt sich auf sogenanntes kontrolliertes Zuwarten (active Surveillance, AS) mit regelmäßiger 3 bis 6 monatiger PSA Wert Kontrolle, welcher < 2ng/ml sein sollte sowie TRUS und Kontrollstanzen (Klotz et al. 2005). Für diesen Behandlungsweg sprechen neben der Patientenpräferenz auch eine niedrige Tumorverdopplungsrate von mehr als drei Jahren und eine Lebenserwartung des Patienten, die unter der 10 Jahres-Grenze liegt (Klotz et al. 2010). Gerade auch bei Patienten die jünger als 60 Jahre sind und über eine volle Potenz verfügen stellt die AS einen vollwertigen Therapiezeitpunkt dar. Insbesondere wenn in der Prostatabiopsie nur ein, maximal zwei von 12 Stanzzyllindern (bei < / = 50% Tumor pro Stanze) histologisch positiv auf ein PCa hindeutet kann, bei niedrigen, stabilen PSA- Werten

(< / = 10 ng/ml) unter regelmäßiger Kontrolle (PSA- Wert und DRU) und einer Rebiopsie nach 6 Monaten, zugewartet werden (S3-Leitlinie 2014).

Weitere Kriterien sind ein Gleason – Score < / = 6 und das Vorliegen eines Karzinoms cT1 oder cT2a. Die regelmäßigen Kontrollen werden in den ersten beiden Jahren alle 3 Monate und bei stabilen Werten alle 6 Monate durchgeführt. Weitere Biopsien werden nach der ersten Rebiopsie alle 12- 18 Monate empfohlen. Der Behandlungspfad des AS muss verlassen werden, wenn sich der Patientenwunsch hinsichtlich einer radikalen Therapie oder aber die Tumorbiologie verändert und diesen Schritt erforderlich macht (Parker 2004). Da jedoch etwa 15-20% der Patienten im Laufe von 10 Jahren mit einem Tumorprogress rechnen müssen (Graefen 2010), kann man eine prophylaktische retropubische radikale Prostatektomie (RRP, auch RRPE) in bestimmten Fällen auch schon frühzeitig in Erwägung ziehen bzw. muss im Rahmen der AS ausführlich darüber aufklären. Im Gegensatz zur AS steht das „Watchfull Waiting“ (WW), das bei Patienten angewandt wird, um eine Palliativtherapie aufzuschieben.

2.3.2 Das lokalisierte Prostatakarzinom

Von einem lokalisierten PCa spricht man in den Stadien T1b, T2 und T3 N0 M0. In diesem organbegrenzten Zustand des PCa ist eine Heilung der Erkrankung möglich. Die wichtigste Option ist die chirurgische Entfernung des tumorösen Gewebes (Bill-Axelson et al. 2008, Heidenreich et al. 2011). Die Operation wird für Patienten empfohlen, die eine weitere Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben. Diese Lebenserwartung lässt sich anhand von Durchschnittswerten für jede Altersgruppe überprüfen und aus einer Tabelle entnehmen.

Alter	Weitere Lebensjahre
65	14
70	11
75	9
80	7
85	5

Tabelle 6: Mittlere Lebenserwartung von 60-85 jährigen Männern

Die Operation der RRP beinhaltet die Resektion der gesamten Vorsteherdrüse mitsamt der Kapsel, der anliegenden Samenblasen und der örtlichen Lymphknoten. Dies kann über verschiedene Zugangswege erfolgen: retropubisch, perineal oder laparoskopisch klassisch oder roboter-assistiert.

Als Nebenwirkungen der Operation treten vor allem Harninkontinenz (8,4%), Anastomosenstrikturen (5%), Leistenbruch (15-20%) und erektile Dysfunktion (ca. 50%) auf (Benson et al. 2012). Eine Nerverhaltung der Nervi cavernosi wird zum Erhalt der Potenz angestrebt, kann jedoch nicht eingehalten werden, wenn bereits eine lokale Tumorf infiltration stattgefunden hat (Graefen 2010). Insgesamt ist das Outcome hinsichtlich der Lebensqualität der operierten Patienten jedoch im Rahmen der fortschrittlichen Operationstechniken gut. Hinsichtlich der beiden von den Patienten als am schwerwiegendsten empfundenen Problemen nach RRP sind immerhin 90 % im Hinblick auf eine Harninkontinenz beschwerdefrei und etwa 50% bezogen auf eine erektile Dysfunktion (Chung et al 2013).

Obwohl eher unter diagnostischen Gesichtspunkten durchgeführt, ist die lokale Lymphadenektomie (LA) auch ein therapeutisches Mittel (S3-Leitlinie 2014). Sie erfolgt im Rahmen einer radikalen Prostatektomie (RRP). Es werden die Lymphknoten im Bereich der fossa obturatoria und bei weiterer Ausdehnung der externen und internen Iliakalgefäße bis hin zur Kreuzung mit dem Harnleiter, entfernt. Die dort liegenden Lymphknoten werden bei einer Metastasierung zuerst befallen, wobei ein Befall in den meisten Fällen eine palliative Situation für den Patienten bedeutet. Nach der durchgeführten RRP erfolgt der Vergleich des Prostatapräparates mit den Stanzbiopsien und die Bestätigung des Gleason Scores sowie die endgültige Festsetzung des TNM Status, der das weitere Therapieprozedere und das Nachsorgekonzept bestimmt. Trotz eines vermuteten positiven Zusammenhanges ist derzeit nicht bewiesen, dass eine ausgedehnte LA auch einen Überlebensvorteil bietet (Joslyn et al. 2006).

Nach der Operation erfolgt im Rahmen der Nachsorge eine regelmäßige (3-6 monatige) PSA Wert Kontrolle. Aufgrund der Tatsache, dass das gesamte Prostatagewebe entfernt wurde, kann es nur durch einen Residualtumor oder durch eine Metastase zum erneuten Anstieg des PSA Wertes kommen. Bleibt der Wert auch nach 5 Jahren unter der

Nachweisgrenze ($< 0,1\text{ng/ml}$) ist von einer Heilung der Erkrankung auszugehen (Graefen 2010).

Neben der RRP steht eine Radiotherapie als weitere Therapieoption in diesem Krankheitsstadium zur Verfügung (Nilsson et al. 2004). Sie wird auch im Rahmen einer weiterführenden Therapie nach der Operation eines lokal fortgeschrittenen Tumors (T3 mit positivem Resektionsrand (R1 - mikroskopisch nachweisbare Tumorzellen am Absetzungsrand)) durchgeführt. Die Radiotherapie kann entweder in Form der perkutanen Hochvolt RTx oder der Brachytherapie im low dose oder high dose Bereich angewandt werden. Bei der Hochvolt Radiotherapie wird die Strahlung von außen an den Körper herangebracht. Dies geschieht mit Hilfe dreidimensionaler Berechnungen, sodass die Strahlung möglichst nur in das Zielgebiet gebracht wird (Morris et al. 2005). Insgesamt wird der Tumor dann mit einer Strahlendosis von 62-74 Gy bestrahlt. Die Dosis wird auf mehrere Tagessitzungen aufgeteilt, wobei eine Sitzung dann im Bereich von 1,8 bis 2,0 Gy liegt. Mögliche Nebenwirkungen dieses Behandlungspfades sind Proktitiden, Impotenz (10 - 40%), Inkontinenz und die Entstehung einer Schrumpfblase. Ein weiterer großer Nachteil ist, dass Patienten die primär bestrahlt wurden, in 50% der Fälle auch nach Therapie noch Tumorgewebe in der Prostata haben. Aus diesem Grund bekommen Patienten die zu diesen 50 % gehören, schneller ein Lokalrezidiv (Graefen 2010).

Die andere Möglichkeit der Strahlentherapie ist die Brachytherapie (S3-Leitlinie 2014). Im low dose Bereich werden über Hohlnadeln ultraschallgesteuert sogenannte „seeds“ direkt in die Prostata implantiert, die aus radioaktivem Material (Iod, Palladium) hergestellt wurden. Im high dose Bereich, der auch als Afterloading Verfahren bezeichnet wird, verbleiben temporär perineale Nadeln mit radioaktivem Iridium in der Prostata. Die Strahlung des Iridium wird zusätzlich noch mittels externer Bestrahlung aufgesättigt. Der Vorteil dieser Verfahren ist der direkte Zugang zum zu bestrahlenden Organ, ohne Kollateralschäden am Rektum oder der Blase hervorzurufen (Graefen 2010).

2.3.3 Das fortgeschrittene Prostatakarzinom

Ab den Stadien T4 N1 bis M1 spricht man von einem fortgeschrittenen PCa. Es liegt kein organbegrenzter Zustand mehr vor und eine primär kurable Operation ist nicht mehr möglich. In diesem Fall ist meist eine antiandrogene Hormontherapie (AHT) das Mittel der Wahl, da etwa 80% der PCa hormonsensitiv sind. Man kann also davon ausgehen, dass 80% der Patienten mit fortgeschrittenem PCa auf eine AHT über 2-4 Jahre mit einer Remission reagieren. Jedoch überleben nur ca. 10% einen Zeitraum von 10 Jahren, da auf die Remissionsphase häufig wieder eine verstärkte Proliferationsphase folgt.

Als Therapiemöglichkeiten für eine AHT stehen die Orchiectomie, die Östrogentherapie, die Gabe von LH-RH-Antagonisten (Gn-RH-Antagonisten) und die Gabe von steroidalen bzw. nichtsteroidalen Antiandrogenen bereit (S3-Leitlinie 2014).

Im Körper sind nur 3% des Testosterons in verfügbarer Form ungebunden im Blut vorhanden. Dieses ungebundene Testosteron diffundiert durch die Membran der Prostata und wird von der 5alpha Reduktase in die biologisch aktive Form Dihydrotestosteron (DHT) überführt. Dieses DHT ist der eigentliche Wirkstoff, der mit dem Androgenrezeptor interagiert. Die AHT mit Wirkstoffen wie Flutamid und Bicaltamid zielt darauf ab, das DHT vom Androgenrezeptor zu verdrängen und durch kompetitive Hemmung seine Wirkung zu verringern. Dadurch, dass auch hypophysäre Androgenrezeptoren blockiert werden können, kann jedoch der Testosteronspiegel im Blut steigen. Durch die Aromatase wird es in Östrogen umgewandelt, wodurch sich typische Komplikationen wie Brustschmerz, Brustwachstum (Gynäkomastie) und Hitzewallungen erklären lassen. Aus diesen Gründen wird eine AHT mittels Östrogengabe auch nicht mehr durchgeführt (Graefen 2010).

Eine weitere Therapieoption ist die Gabe von LH-RH-Agonisten (z.B. Buserelin, Goserelin). Mit dieser Wirkstoffklasse lässt sich rein medikamentös der Testosteronspiegel (normal 500-700ng/dl, Kastration < 50ng/dl) auf das Kastrationslevel einer Orchiectomie senken. Im Initialstadium wird jedoch erst ein hoher Testosteronspiegel erzielt, da man LH-RH gibt, welches im Hypothalamus ausgeschüttet wird und über LH (luteinisierendes Hormon) in der Hypophyse die

testikuläre Testosteronausschüttung erhöht. Ein negativer Regelkreis innerhalb der Hypothalamus-Hypophysenachse sorgt schließlich für eine Erschöpfung der LH Ausschüttung und letztendlich zu einem gesenkten Testosteronspiegel. Aufgrund der initialen Spiegelerhöhung wird für die ersten drei Wochen die zusätzliche Gabe von Antiandrogenen empfohlen. Als weitere Wirkstoffgruppe/ Alternative zu den LH-RH-Agonisten gibt es die LH-RH-Antagonisten (Abarelix, Degarelix), die als kompetitive "Gegenspieler" die Ausschüttung der Gonadotropine LH und FSH hemmen. Die Gabe der LH-RH-Agonisten erfolgt überwiegend in dreimonatigen Depotspritzen, die der LH-RH Antagonisten im Monatsabstand (bei Abarelix erfolgen die ersten 2 Folgespritzen nach je 2 Wochen). Da der Körper sich nach einer gewissen Zeit an die AHT gewöhnt, empfiehlt es sich, diese Therapieform intermittierend durchzuführen, d.h. die AHT wird über einen bestimmten Zeitraum durchgeführt. Sobald der PSA-Wert in einem annehmbaren Bereich (in der Regel unter 10ng/dl) ist, wird ein Auslassversuch unternommen, der bis zum Erreichen eines bestimmten PSA-Grenzwertes aufrechterhalten wird. Erst ab diesem Grenzwert wird erneut therapiert. Dies verlängert den Zeitraum, in dem eine AHT möglich ist und erhöht die Ansprechrate des Tumors. Im Schnitt dauert es 5 - 15 Jahre bis zum PSA Anstieg nach einer AHT, jedoch nur 2 - 5 Jahre, wenn bereits Metastasen vorhanden sind (Graefen 2010).

2.3.4 Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom

Bei etwa 20% der Patienten liegt ein sogenanntes androgenunabhängiges oder kastrationsresistentes PCa vor, welches nicht auf eine AHT anspricht. Dies kennzeichnet eine Palliativsituation, bei dem ein kurativer Ansatz weder durch Monotherapie noch durch Kombinationstherapie erzielt werden kann. Dennoch stehen mehrere Behandlungswege zur Verfügung mit dem Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern, Symptome zu lindern, Lebensqualität zu erhalten und zu fördern sowie Komplikationen zu vermeiden. Da hier immer therapieassoziierte Nebenwirkungen gegen den Nutzen der Therapie abgewogen werden müssen und die Patienten oft in einem Alter jenseits der 70 Jahre sind, ist ein geriatrisches Assessment obligat (z.B. Karnofky-Index, Mini Mental Status, u.a.), ob eine Behandlungsfähigkeit vorliegt (Puts et al. 2012). Wenn dies der Fall ist stehen verschiedene Behandlungspfade offen, die sich am klinischen

Schweregrad der Symptomatik, dem Vorliegen von Metastasen und dem Allgemeinzustand des Patienten orientieren.

Asymptomatischen Patienten kann ein abwartendes Verhalten unter Fortführung der Androgendeprivation angeboten werden (Cooksen et al. 2013). Bei progredienter, symptomatischer Erkrankung sollte jedoch eine Therapieumstellung auf eine Chemotherapie mit Docetaxel als Erstlinientherapie erfolgen. Docetaxel ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Taxane, das halbsynthetisch aus Vorläuferstoffen der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) gewonnen wird und einen Überlebensvorteil bei progredienter Krankheitssymptomatik gezeigt hat (Tannock et al. 2004). Dieser Wirkstoff ermöglicht eine Alkaloid und Anthrazyklin freie Chemotherapie (Heidenreich et al. 2005). Neben dem Überlebensbenefit zeigen sich sowohl ein verbesserter PSA-Wert als auch ein erhöhtes schmerztherapeutisches Ansprechen der Patienten. Alternativ kann bei milder Symptomatik eine Therapie mit Abirateron durchgeführt werden (Ryan et al. 2013), um die stärkeren Nebenwirkungen der taxanbasierten Therapie zu vermeiden (Neuropathie, Leberfunktionsstörungen, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie). Ferner wird auf das Immuntherapeutikum Sipuleucel-T zurückgegriffen wenn es schon zu viszeralen Metastasen gekommen ist (Kantoff et al. 2010). Jedoch wird bei diesem Wirkstoff trotz Überlebensvorteil kein progressionsfreies Krankheitsintervall geschaffen und es kommt zu keiner PSA/ Metastasen- Remission. Im Falle des Versagens der Erstlinien-Chemotherapie kann z.B. auf Cabazitaxel (ebenfalls ein Taxan) oder Enzalutamid (Androgenrezeptorinhibitor) ausgewichen werden (EMA 2013). Zusätzlich bietet die ergänzende Gabe von Steroiden (z.B. Prednison) begleitend zur Chemotherapie einen weiteren Überlebensvorteil (Winqvist et al. 2006).

Bei ossären Metastasen sollte eine Therapie mit dem Radionuklid Radium- 223 erfolgen (Parker et al. 2013). Bisphosphonate (Zoledronsäure) und Denosumab, welche auch präventiv vor Eintreten der Metastasierung eingesetzt werden können, lindern die Komplikationsrate hinsichtlich pathologischer Frakturen (Fizazi et al. 2011). Supportiv sollte in jedem Falle eine medikamentöse Schmerztherapie parallel erfolgen. Ferner lassen sich lokale Schmerzsyndrome, die durch die Metastasen hervorgerufen werden, mit lokalisierter Bestrahlung zusätzlich abmildern. Aber auch hier ist man bei weiter fortschreitenden Krankheit letztendlich machtlos.

3. Material und Methoden

3.1 Zielsetzung der Arbeit

Die Indikation zur RRP wird heute auch bei fortgeschrittenen Stadien gestellt, sodass sich bei diesen Patienten die Frage nach einer effektiven Folgetherapie stellt, da eine OP allein zu diesem Zeitpunkt meist nicht mehr kurativ sein kann. Es existieren in diesem Bezug nur wenige Studien, die den Stellenwert der RTx sowohl als adjuvante als auch als salvage Therapie im Patientenkreis derer, die einen positiven Lymphknotenstatus haben, näher beleuchten. Da Pozzo et al. kam 2009 zu dem Ergebnis, dass „die Radiotherapie ein unabhängiger Prädiktor für das BCR free survival und das Cancer specific survival ist.“ Dementsprechend wäre die Radiotherapie ein signifikanter protektiver Faktor. Kritikpunkte der Studie sind jedoch die Heterogenität des Patientenkollektivs, der unklare Lymphknotenstatus aller Patienten, der PSA Verlauf der Patienten und die unstandardisierte Dauer der HT. Des Weiteren haben nicht alle Patienten eine RRP bekommen und auch die Planung und Durchführung der Strahlentherapie lag außerhalb ärztlicher Reichweite (van Poppel 2009). Hieraus ergibt sich der zwingende Bedarf zu einer weiteren Untersuchung dieses Sachverhaltes, da bei steigenden Patientenzahlen im Kreise der high risk- PCa eine Standortbestimmung der RTx bisher nicht definiert werden konnte.

Diese Arbeit beschäftigt sich nun in dem gleichen Patientenkollektiv und klinischen Setting mit eben dieser Fragestellung. Welche Rolle hat die Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei Patienten, die einen positiven Lymphknotenstatus (N1) haben ? Hierbei finden sowohl die beiden Anwendungsgebiete der RTx (adjuvant und salvage) Beachtung, als auch der Vergleich zu einer alleinigen Hormontherapie.

3.2 Datenerhebung

Die Martini Klinik versendet in jährlichem Abstand einen standardisierten Fragebogen an dort operierte Patienten, um das postoperative funktionelle und onkologische "Outcome" im Längsschnitt in einer Datenbank für Forschung und Qualitätskontrolle zu sammeln. Auf Basis des Martiniklinik Fragebogens (siehe Anhang 1) wurde zusätzlich ein eigener Fragebogen (siehe Anhang 2) erstellt. Dieser sollte in

standardisierter Form nochmals die chronologische Krankheitsgeschichte der N1-Patienten erfassen und so ein möglichst lückenloses Follow-up ermöglichen.

3.3 Patientenkollektiv

Zunächst erfolgte die Identifikation aller Patienten, bei denen jemals eine RRP in der Martiniklinik durchgeführt wurde. Im nächsten Schritt wurde dieses Kollektiv auf diejenigen Patienten reduziert, die einen positiven Lymphknotenstatus gezeigt hatten. Außerdem wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, deren OP bis Ende 2013 abgeschlossen war, da ein gewisses Follow-up zur Berücksichtigung des PSA Verlaufes gegeben sein musste.

Das Gesamtkollektiv besteht dementsprechend aus allen Patienten, die zwischen 01.01.2005 und 31.12.2013 eine RRP (sowohl offener retropubischer Ansatz als auch laparoskopisch/ roboter-assistiert) bekommen haben und deren Lymphknotenstatus N1 positiv war. Entsprechend dieser Beschreibung umfasst das Kollektiv eine Zahl von 773 Patienten. Keiner der eingeschlossenen Patienten hat eine neoadjuvante Hormontherapie erhalten.

Das Gesamtkollektiv wurde dann in drei Untergruppen stratifiziert:

- die erste Gruppe umfasst Patienten mit einem PSA- gesteuerten Nachsorgekonzept, welche keine weiterführende Anschlusstherapie an die RRP bzw. im Falle eines BCR eine salvage RTx erhalten haben (no treatment – NT / salvage RTx – sRT).
- die zweite Gruppe umfasst alle Patienten die eine adjuvante RTx nach RRP erhalten haben (aRT)
- die dritte Gruppe umfasst diejenigen die eine adjuvante HT erhalten haben (aHT).

Eine adjuvante RTx wurde definiert als eine unmittelbar an eine RRP angeschlossene Radiatio (innerhalb von 6 Monaten) bei nicht detektierbarem PSA- Level (< 0.2 ng/ml). Dementsprechend entspricht eine salvage RTx einer Radiatio, die ab einem postoperativen PSA > 0.2 ng/ml oder nach einem Zeitintervall von mehr als 6 Monaten eingeleitet wurde.

3.4 Strahlentherapie

Bei der Strahlentherapie erfolgte die Bestrahlung des Prostatabettes, der Samenblasenloge sowie der pelvinen Lymphknotenareale. Alle Patienten wurden durch Linearbeschleuniger mit Hochenergie-Photonenstrahlung (10-16MV) bestrahlt. Es folgten CT gestützte individuelle 3D Planungen, sodass die Strahlung effektiv im definierten anatomischen Bereich appliziert werden konnte (clinical target volumen – CTV). Zur Zielgebietsdefinition wurden ebenfalls präoperative CT Aufnahmen, MRT Bilder, klinische und pathologische Charakteristika, intraoperativ gewonnene Informationen sowie OP Clips als Landmarken genutzt. Das definierte Zielgebiet entsprach dann dem anatomisch festgesetzten CTV, ergänzt um einen Rand von zusätzlich 8-10mm um sowohl technische Setup-Fehler als auch Organbewegungen in vivo abzapuffern. Es wurden Bestrahlungsdosen von 50 Gy auf die Lymphknotenareale appliziert, während Prostatabett und Samenblasenlogen 60-70 GY erhalten haben. Die Strahlung erfolgte fraktioniert, was 1.8 -2.0 GY pro Sitzung entspricht.

3.5 Follow-up

Im Rahmen der Patientennachbeobachtung erfolgten regelmäßige PSA Testungen. Postoperative bildgebende Verfahren um lokale oder systemische Krebsausbreitung zu detektieren wurden abhängig von der PSA Wert Höhe und Dynamik durchgeführt. Die definierten onkologischen Variablen beinhalteten sowohl BCR free (Zeitraum ohne biochemisches Rezidiv = BFS) als auch metastasis free survival (Zeitraum ohne Auftreten von Metastase = MFS). Ein BCR wurde definiert als ein PSA Wert ≥ 0.2 ng/ml mit Anstieg nach der RRP oder einer adjuvanten bzw. salvage RT. Das MFS hingegen fand seine Definition im Zeitraum ohne radiologische Zeichen von Metastasen in den zuletzt durchgeführten Bildgebungen. Der gesamte Follow-up Zeitraum selber entsprach dabei dem Zeitraum zwischen der chirurgischen RRP und dem Auftreten eines BCR oder von Metastasen oder dem letzten unauffälligen Kontroll- PSA Wert (< 0.2 ng/dl).

3.6 Statistische Analyse

Die definierten drei Kollektive (NT/sRT, aRT und aHT) sollten in der statistischen Auswertung auf die Effektivität der jeweils erhaltenen Therapie hin untersucht werden. Zunächst wurde in einer rein deskriptiven Analyse aufgezeigt, wie die Häufigkeitsverteilungen in den jeweiligen Gruppen ausfallen und welche Gruppen die besten BCR- und Metastasen-freien- Überlebensraten haben. Auf diese Weise lassen sich Vergleiche zwischen den Therapiekollektiven erstellen. Der Chi-Quadrat- und der Wilcoxon-Rang- Test wurde hier angewendet.

Anschließend wurden uni- und multivariable Regressionsanalysen durchgeführt (Meier-Überlebenskurven und Cox-Regressionsmodell).

Die Kaplan-Meier Analyse ist ein nichtparametrischer Test, durch den die Wahrscheinlichkeit des Nicht-Eintretens eines Ereignisses in einem definierten Zeitintervall geschätzt werden kann. Es wird eine Überlebensfunktion definiert, welche Darstellung in sogenannten Überlebenskurven findet. Diese Kurven fallen ab, wenn bei den Patienten das Ereignis eingetreten ist. Bei den Patienten dieser Studie bedeutet die Diagnose eines BCR oder einer Metastase folglich ein Abfallen der Kurven. Diese Patienten werden nicht weiterbeobachtet, es bleiben nur die ereignisfreien Patienten übrig. So lässt sich leicht erkennen, welches Kollektiv die wenigsten Krankheitsfälle hat und somit auch welche Therapie die effektivere Überlebensrate aufweist. Als Ereignisse, welche einen Endpunkt in der Analyse symbolisieren, sind definiert: Tod, BCR (PSA > 0.2 ng/ml), Beginn einer AHT, Auftreten von Metastasen.

Die zweite durchgeführte Ereigniszeitanalyse ist die Cox-Regressionsanalyse, die das Konzept der „hazard ratio“ (HR) verwendet. Dieser Wert wird genutzt, um die Wahrscheinlichkeit zur Vorhersage des Zeitraumes bis zum Eintritt eines Ereignisses zu definieren. Es werden mehrere Variablen und Umweltfaktoren mit eingerechnet, sodass man von einer multivariablen Analyse spricht. Auch hier lässt sich mit den erhaltenen Zahlen z.B. die Dauer bis zum Eintritt eines BCR genau analysieren. Ebenso werden die Werte der einzelnen Therapiekollektive verglichen, sodass eine Aussage darüber getroffen werden kann, welche Therapie die effektivste Qualität im Nachsorgekonzept nach der RRP aufweist und welche die Risikofaktoren vorliegen.

Zusätzlich wurde zur besseren Vergleichbarkeit noch ein "propensity score-matching" für die Gruppen NT/sRT und aRT anhand von folgenden Parametern durchgeführt: Jahr der chirurgischen RRP, Anzahl der positiven Lymphknoten, pT – Stadium, Gleason Score, chirurgischer Resektionsstatus und präoperativer PSA Wert. Auf diese Weise wurde anhand der erwarteten propensity scores ein Patient aus der aRT- Gruppe einem Patienten aus der NT/sRT- Gruppe per „best match“ –Verfahren, unter Nutzung von caliper matching mit Nutzung des R package nonrandom (Stampf S.; R package v11), zugeordnet. Danach hatte jeder Patient der einen Gruppe einen entsprechenden Gegenpart in der Gegenüberstellungsgruppe, der in seiner klinischen Charakteristik in höchst möglichem Maß mit dem jeweils anderen übereinstimmte. Jeder Patient konnte in diesem Verfahren nur einmal ausgewählt werden.

Anschließend wurde durch Kaplan-Meyer Analysen das Auftreten eines BCR und von Metastasen in beiden Gruppen untersucht und verglichen. Zusätzlich erfolgte mit Hilfe der Cox Regressionsanalyse und den Kaplan-Meyer Tests, ein Vergleich zwischen den Subgruppen, die im sRT Setting auf die Bestrahlung reagiert haben (post sRT PSA < 0.2 ng/ml), denen die nicht reagiert hatten, sowie denjenigen, deren PSA Wert noch oberhalb des cut-off-Wertes (0.2 ng/ml) lag. Die darauf folgenden regressiven Analysen unter Zuhilfenahme des R package rpart (Version 4.1-8) ermöglichten die Definition des optimalen PSA Wert vor sRT im Hinblick auf das onkologische Outcome.

Darauf folgte die Wiederholung der propensity score-match Analyse mit den Patienten aus der aRT und früh sRT Gruppe (prä-RT PSA < / = 0.5 ng/ml). Anschließend wurde auch hier das Auftreten eines BCR mittels Kaplan Meier Kurven verglichen.

Alle genutzten statistischen Tests waren zweiseitig. P Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant definiert. Die statistische Analyse erfolgten mit den Computerprogramme JMP software v.9.0.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) und RStudio (version 0.98.945) an integrated development environment for R (version 3.0.1, R Project for statistical computing, www.r-project.org).

4. Ergebnisse

4.1 Klinische und pathologische Charakteristika des Patientenkollektivs

Die Studie umfasst eine Gesamtzahl von 773 Patienten. Diese verteilen sich auf die folgenden drei Subgruppen: 505 Patienten (65 %) erhielten keine Therapie nach RRP oder lediglich eine salvage RTx im Falle eines BCR, 213 Patienten (28 %) wurden mittels adjuvanter RTx behandelt und 55 Patienten (7 %) bekamen im Anschluss an die RRP eine adjuvante HT. In der gemischten Subgruppe NT/sRT entsprachen insgesamt 258 Patienten (33 %) denjenigen, die dem Behandlungszweig einer salvage RTx nach BCR zuzuordnen sind. Das mediane Alter auf das Gesamtkollektiv bezogen, betrug 65 Jahre, die Altersspannweite lag dabei zwischen 42 und 79 Jahren.

Parameter	overall (%)	NT/sRT (%)	adjuvant RT (%)	adjuvant HT (%)	p value
Patients	773	505 (65.3)	213 (27.6)	55 (7.1)	
Age at surgery					
Median	66	66	65	67	0.065
IQR	60 - 70	61 - 70	60 - 70	60 - 72	
pre-operative PSA					
Median	11.7	11	12	15.7	0.0212
IQR	7.4 - 22.6	7.0 - 18.9	7.8 - 25.7	10.4 - 48.6	
No. of LNs removed					
Median	15	16	14	14	0.3288
IQR	10 - 23	10 - 23	9 - 23	9 - 20.5	
No. of positive LNs					
Median	1	1	1	4	<0.0001
IQR	1 - 3	1 - 2	1 - 3	1 - 7	
No. of positive LNs grouped					
1	428 (55.5)	300 (59.4)	109 (51.4)	19 (35.2)	<0.0001
2	145 (18.8)	96 (19)	46 (21.7)	3 (5.6)	
3	76 (9.9)	45 (8.9)	27 (12.7)	4 (7.4)	
4	30 (3.9)	18 (3.6)	6 (2.8)	6 (11.1)	
≥5	92 (11.9)	46 (9.1)	24 (11.3)	22 (40.7)	
pT-stage					
pT2	72 (9.3)	63 (12.5)	9 (4.2)	0 (0)	<0.0001
pT3a	161 (20.9)	118 (23.4)	39 (18.3)	4 (7.3)	
pT3b	539 (69.8)	323 (64.1)	165 (77.5)	51 (92.7)	
Gleason score					
3+3	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	<0.0001
3+4	120 (15.6)	94 (18.7)	23 (10.8)	3 (5.6)	
4+3	357 (46.3)	246 (48.8)	93 (43.7)	18 (33.3)	
≥4+4	293 (38)	163 (32.3)	97 (45.5)	33 (61.1)	
Surgical margin					
R0	350 (45.3)	293 (58)	42 (19.7)	15 (27.3)	<0.0001
R1	423 (54.7)	212 (42)	171 (80.3)	40 (72.7)	

Tabelle 7: Klinische und pathologische Charakteristika der pN1 Prostatakarzinom-Patienten im Bezug auf das postOP Management nach RRP (Keine Therapie oder salvage RTx im Falle eines BCR (NT/sRT), adjuvant RTx (aRT) oder adjuvante Hormontherapie (aHT)).

In den klinischen und pathologischen Charakteristika zeigten sich die drei Untergruppen signifikant unterschiedlich (heterogen). Unterschiede fanden sich vor allem in den präoperativ gemessenen PSA Werten, in der Anzahl der positiven Lymphknoten, den pT – Stadien, dem Gleason Score und dem chirurgischen R- Status (R0: mikroskopisch

negativer chirurgischer Absetzungsrand; R1: mikroskopisch positiver chirurgischer Absetzungsrand). Die einzelne Betrachtung und Aufschlüsselung der gruppenindividuellen Charakteristika erfolgt im Detail in Tabelle 7.

Im Vergleich zeigte sich im Kollektiv der aRT im Median ein präoperativer PSA von 12 ng/ml und in der NT/sRT Gruppe von 11 ng/ml. Bei den aRT wurden im Schnitt höhere pT- Stadien diagnostiziert und auf die Anzahl der Patienten in den Subgruppen bezogen, ist öfter ein höherer Gleason Score bestimmt worden. Ferner ließ sich eine chirurgische R1- Resektion häufiger bei Patienten der aRT- Gruppe feststellen, als in den anderen Subgruppen. Insgesamt lässt sich also konstatieren, dass im aRT- Kollektiv im Vergleich zur Subgruppe NT/sRT häufiger Patienten mit Charakteristika zu finden sind, die als Prädiktoren für ein schlechteres Outcome anzusehen sind. Zu diesen Prädiktoren zählen Invasion der Samenblasen, Tumorzellen am Resektionsrand und ein Gleason Score > 8 ng/ml.

4.2 Onkologisches Outcome bezogen auf das postoperative Vorgehen

Das durchschnittliche Follow-up aller Patienten umfasste im Median 33.8 Monate (Interquartilabstand (IQR) 17.1 – 49.0 Monate). Während der Studiendauer hatten 366 Patienten (47,4 %) ein biochemisches Rezidiv (BCR) und 90 Patienten (11.6 %) entwickelten Fernmetastasen. In der multivariablen Cox Regressionsanalyse zeigte sich, dass eine aHT und NT/ sRT unabhängige Risikofaktoren für ein BCR (Hazard ratio (HR): 2.14, 1.33-3.45; p=0.002 und HR: 2.22, 1.61-3.13; p<0.001) und Fernmetastasen (HR: 2.81, 1.6-4.92; p=0.014 und HR: 2.78, 1.61-5.00; p<0.001) im Vergleich zu der Subgruppe aRT sind (siehe Tabelle 8).

Parameter	BCR-free survival			Metastasis-free survival		
	HR	CI, 95%	p value	HR	CI, 95%	p value
Year of surgery	1.06	0.68 - 1.68	0.7905	1.83	0.76 - 4.59	0.1798
pre-operative PSA						
10-20 vs. <10	1.22	0.92 - 1.61	0.1696	0.78	0.46 - 1.31	0.3511
>20 vs. <10	1.42	1.06 - 1.9	0.0194	1.02	0.61 - 1.71	0.9337
pT-stage						
≥pT3b vs. pT2/pT3a	1.3	0.96 - 1.76	0.0912	1.33	0.73 - 2.52	0.358
Surgical margin						
R1 vs. R0	1.52	1.15 - 2	0.0031	0.99	0.6 - 1.65	0.9748
Gleason score						
≥8 vs. ≤7	1.34	1.05 - 1.72	0.0211	1.5	0.96 - 2.38	0.0781
positive LNs (grouped)						
2 vs. 1	1.28	0.94 - 1.73	0.1093	1.41	0.79 - 2.45	0.2387
3 vs. 1	1.73	1.16 - 2.51	0.0078	1.49	0.69 - 2.95	0.2888
4 vs. 1	1.88	1.04 - 3.16	0.0371	0.48	0.08 - 1.61	0.267
≥5 vs. 1	1.97	1.33 - 2.86	0.0008	2.12	1.18 - 3.79	0.0125
Treatments						
aRT vs. NT/sRT	0.36	0.24 - 0.52	<.0001	0.35	0.19 - 0.59	<.0001
aHT vs. NT/sRT	0.79	0.42 - 1.51	0.4816	0.9	0.48 - 1.61	0.7216
aHT vs. aRT	2.19	1.29 - 3.74	0.004	2.59	1.28 - 5.21	0.0085
additional HT						
yes vs. no	0.92	0.55 - 1.52	0.7431	6.5	3.65 - 12.25	<.0001

Tabelle 8: Multivariable Cox- Regressionsanalyse mit Wahrscheinlichkeitsberechnung im Bezug auf BCR und MFS bei Patienten mit pN1 Prostatakarzinom nach RRP (n=773).

Insgesamt sprachen 58.4 % derjenigen die eine salvage RTx erhalten hatten auf die Bestrahlung an, was in einem posttherapeutischen PSA Wert von < 0.2 ng/ml nachvollziehbar wurde. Diejenigen Patienten, die auf die frühe salvage Bestrahlung (prä RTx PSA < / = 0.5 ng/ml) ansprachen, hatten im weiteren Verlauf ein reduziertes Risiko für die Entwicklung von Metastasen (HR: 0.45, 0.21-0.89; p=0.023; Tabelle 9).

Parameter	HR	CI, 95%	p value
pT-stage			
≥pT3b vs. pT2/pT3a	1.87	0.88 - 4.33	0.1081
Surgical margin			
R1 vs. R0	0.74	0.42 - 1.31	0.2961
Gleason score			
≥8 vs. ≤7	2.06	1.14 - 3.75	0.0171
positive LNs (grouped)			
2 vs. 1	1.08	0.5 - 2.2	0.8389
3 vs. 1	1.57	0.64 - 3.43	0.3041
4 vs. 1	1.18	0.27 - 3.58	0.8003
≥5 vs. 1	1.86	0.85 - 3.86	0.116
preRT PSA value			
≥0.3 vs. <0.3	2.29	1.19 - 4.8	0.0125
Response to RT			
yes vs. no	0.56	0.32 - 0.99	0.0445

Tabelle 9: Multivariable Cox- Regressionsanalyse mit Wahrscheinlichkeitsberechnung im Bezug auf BCR und MFS bei Patienten mit pN1 Prostatakarzinom nach RRP und salvage RTx (n=231).

4.3 Onkologisches Outcome im Vergleich der Subgruppen NT/sRT vs. aRT nach propensity score-Matching

In den mittels propensity score matching verglichenen Subkollektiven NT/sRT und aRT unterschieden sich die gegenübergestellten Patienten in dem Jahr der chirurgischen RRP, dem präoperativen PSA Wert, der Anzahl der positiven Lymphknoten, dem pT Stadium und dem chirurgischen Resektionsstatus nicht signifikant. In der statistischen Analyse zeigten in der NT/sRT Gruppe (n=192) 43.0 % der Patienten nach 4 Jahren keinen Anhalt für ein BCR (95 % CI: 34.9 % - 51.4 %), gegenüber 57.5 % (95 % CI 49.0 % - 65.5 %) in der aRT- Gruppe (n=192) ($p < 0.0001$; Abbildung 4a). Entsprechend betrug das metastasenfreie Überleben nach 4 Jahren Nachbeobachtung 82.5 % (95 % CI: 74.2 % - 88.5 %) in der NT/sRT- Gruppe versus 91.8 % (95 % CI: 85.2 % - 95.6 %) in der aRT- Gruppe ($p=0.021$; Abbildung 4b).

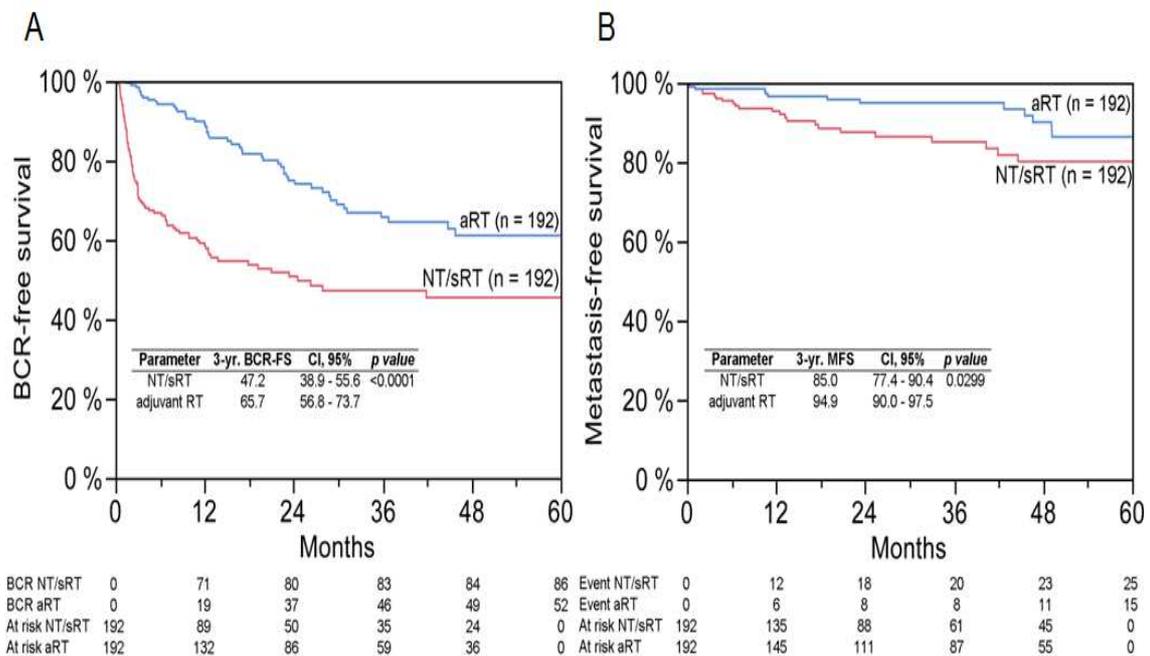


Abb.4: Wahrscheinlichkeitsschätzungen eines BCR-free (BCFS) (A) und metastasis-free survival (MFS) (B) bei Patienten mit adjuvanter RTx (aRT) vs. keine Therapie oder salvage RTx im Falle eines BCR (NT/sRT) nach propensity score-matching.

4.4 Onkologisches Outcome NT/sRT vs. aRT in Bezug auf den richtigen Zeitpunkt zur Initiierung einer salvage RTx und die Anzahl der positiven Lymphknoten

Die Ansprechrate auf eine salvage RTx bei Patienten mit einem prä-RTx PSA Wert < 0.5 ng/ml (definiert als frühe sRT) war signifikant höher als bei Patienten mit einem prä-RTx PSA von > 0.5 ng/ml (57.1 % vs. 35.6 %; $p < 0.0001$). Ferner zeigte sich in der multivariablen Cox Regressionsanalyse, dass Patienten mit einem prä-RTx PSA > 0.5 ng/ml ein signifikant höheres Risiko hatten Metastasen zu entwickeln, als die Patienten mit einem prä-RTx PSA von ≤ 0.5 ng/ml (HR: 2.24, 1.12 – 4.66; $p=0.023$; Tabelle 9). Im Vergleich der NT/frühe sRT (prä-RTx PSA < 0.5 ng/ml; Tabelle 10b) und der aRT Gruppen zeigte sich eine signifikant bessere 4-Jahres-Überlebensrate in der aRT Gruppe (Abbildung 5).

A	Parameter	NT/sRT	aRT	p value
	Patients	192 (50)	192 (50)	
	Year of surgery			
	2005	8 (4.2)	8 (4.2)	0.9547
	2006	12 (6.3)	14 (7.3)	
	2007	16 (8.3)	13 (6.8)	
	2008	11 (5.7)	11 (5.7)	
	2009	17 (8.9)	18 (9.4)	
	2010	28 (14.6)	24 (12.5)	
	2011	32 (16.7)	35 (18.2)	
	2012	42 (21.9)	35 (18.2)	
	2013	26 (13.5)	34 (17.7)	
	pre-operative PSA			0.2853
	<4	9 (4.7)	15 (7.8)	
	4-10	53 (27.6)	62 (32.3)	
	10-20	70 (36.5)	56 (29.2)	
	>20	60 (31.3)	59 (30.7)	
	No. of pos. LN grouped			0.8184
	1	110 (57.3)	101 (52.6)	
	2	34 (17.7)	40 (20.8)	
	3	20 (10.4)	24 (12.5)	
	4	8 (4.2)	6 (3.1)	
	≥ 5	20 (10.4)	21 (10.9)	
	pT-stage			0.8566
	pT2	11 (5.7)	9 (4.7)	
	pT3a	38 (19.8)	36 (18.8)	
	pT3b	143 (74.5)	147 (76.6)	
	Gleason score			0.4043
	3+3	0 (0)	0 (0)	
	3+4	32 (16.7)	23 (12)	
	4+3	84 (43.8)	86 (44.8)	
	$\geq 4+4$	76 (39.6)	83 (43.2)	
	Surgical margin			0.7123
	R0	44 (22.9)	41 (21.4)	
	R1	148 (77.1)	151 (78.6)	

B	Parameter	NT/sRT	aRT	p value
	Patients	151 (50)	151 (50)	
	Year of surgery			
	2005	5 (3.3)	7 (4.6)	0.9768
	2006	10 (6.6)	9 (6)	
	2007	10 (6.6)	13 (8.6)	
	2008	11 (7.3)	10 (6.6)	
	2009	10 (6.6)	8 (5.3)	
	2010	13 (8.6)	13 (8.6)	
	2011	23 (15.2)	22 (14.6)	
	2012	41 (27.2)	35 (23.2)	
	2013	28 (18.5)	34 (22.5)	
	pre-operative PSA			0.9702
	<4	9 (6)	11 (7.3)	
	4-10	46 (30.5)	46 (30.5)	
	10-20	49 (32.5)	49 (32.5)	
	>20	47 (31.1)	45 (29.8)	
	No. of pos. LN grouped			0.5068
	1	89 (58.9)	74 (49)	
	2	25 (16.6)	32 (21.2)	
	3	16 (10.6)	22 (14.6)	
	4	5 (3.3)	5 (3.3)	
	≥ 5	16 (10.6)	18 (11.9)	
	pT-stage			0.8509
	pT2	9 (6)	9 (6)	
	pT3a	34 (22.5)	30 (19.9)	
	pT3b	108 (71.5)	112 (74.2)	
	Gleason score			0.5656
	3+3	0 (0)	0 (0)	
	3+4	21 (13.9)	22 (14.6)	
	4+3	73 (48.3)	64 (42.4)	
	$\geq 4+4$	57 (37.7)	65 (43)	
	Surgical margin			0.895
	R0	39 (25.8)	38 (25.2)	
	R1	112 (74.2)	113 (74.8)	

Tabelle 10: Klinische und pathologische Charakteristika von PNI Prostatakarzinom Patienten nach propensity score-matching der Gruppen A) keine Behandlung oder salvage RTx im Falle eines BCR (NT/sRT) vs. adjuvante RTx (aRT) und B) keine Therapie oder early salvage RTx (PSA <0.3 ng/ml) im Falle eines BCR (NT/early sRT) vs. adjuvante RTx (aRT).

Bei Patienten die eine adjuvante RTx erhalten haben, zeigten sich in der Regressionsanalyse das pT Stadium, der Gleason Score ($< / = 7$ vs. $> / = 8$), der Resektionsstatus und die Anzahl befallener Lymphknoten als positive Prädiktoren für ein mögliches BCR. Es gelang jedoch nicht, eine genaue Einteilung anhand der Anzahl der befallenen Lymphknoten zu treffen, um eine Risikostratifizierung bezüglich des Metastasen-freien-Überlebens in der aRT- Gruppe vorzunehmen.

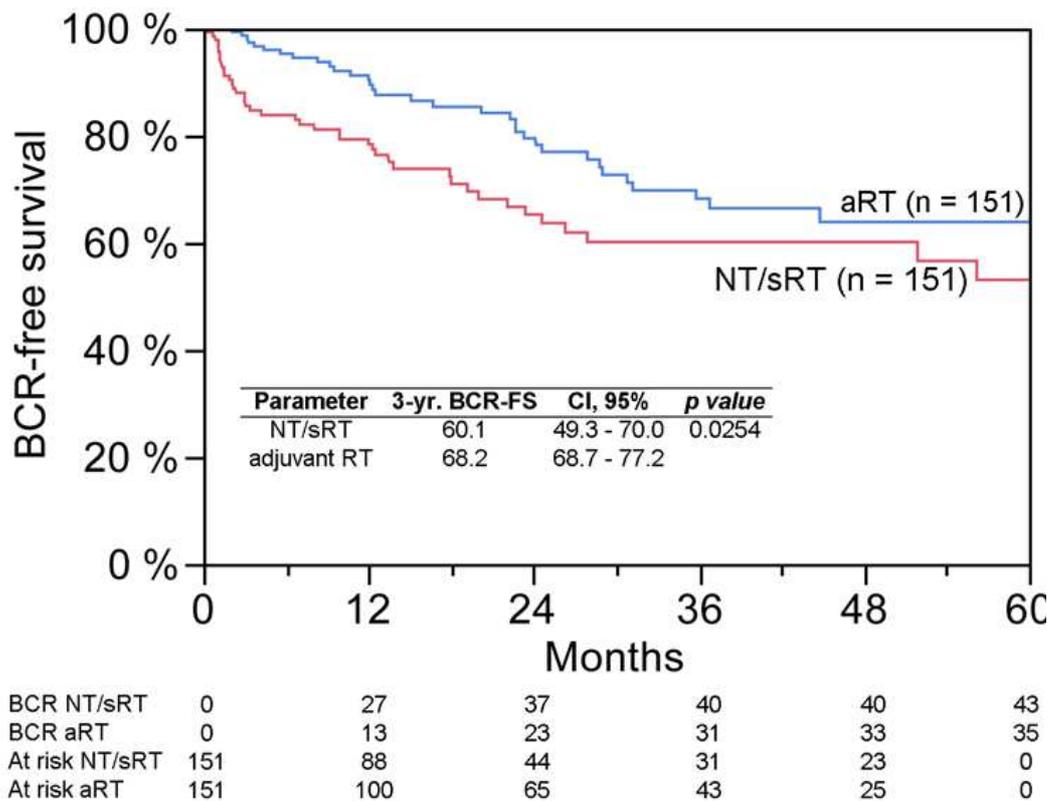


Abb. 5: Wahrscheinlichkeitsschätzung eines BCR-free survival (BCFS) bei Patienten mit adjuvanter RTx (aRT) vs. keine Therapie oder early salvage RTx im Falle eines BCR (PSA < 0.3 ng/ml; NT/early sRT) nach propensity score-matching.

5. Diskussion

Im Hinblick auf ein möglichst effektives Outcome bei high risk Prostatakarzinomen (cT3b-T4 N0 oder jedes T N1), bildet laut aktueller S3- Leitlinie die RRP das Fundament eines möglichst noch kurativen Therapieansatzes, der insbesondere auch bei fortgeschritteneren Tumoren zunehmend in Betracht gezogen wird. Schon alleine vor dem Hintergrund, dass eine RRP auch bei N1 Lymphknoten positiven Patienten einen Überlebensvorteil bietet (S3- Leitlinie 2014), wird die Operation nahezu standardmäßig einem Folgetherapiekonzept (multimodale Therapie) vorausgeschickt. Obwohl es ein breit gefächertes Angebot an veröffentlichten Studien und Literatur gibt, unter denen auch einige Arbeiten sind die sich mit der adjuvanten RTx beschäftigt haben, herrscht unter den Urologen kein eindeutiger Konsens, welches Therapiekonzept das Optimale bei N1 positiven Patienten ist.

Messing et al. verglich 2006 das Outcome der direkt nach RRP angeschlossenen HT mit der verzögert einsetzenden HT, die erst nach einem Tumorprogress begonnen wurde. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine postoperativ angeschlossene HT erhalten haben, ein signifikant besseres Outcome im Hinblick auf das Gesamtüberleben (HR 1.84), das Prostatakarzinom-spezifische-Überleben (HR 4.09) und das Progressions-freie-Überleben (HR 3.42) hatten. Limitiert wurde diese Studie vor allem durch das kleine Gesamtkollektiv von nur 98 Patienten, sodass die Generalisierbarkeit der Ergebnisse in Frage gestellt werden kann.

Die erste Autorengruppe, die sich mit dem Thema der postoperativ nach RRP angeschlossenen RTx bei pN1 Patienten beschäftigt hat, war Cozziarini et al. im Jahr 2004. Retrospektiv wurden hier 415 Patienten untersucht, die von 1986-1998 eine RRP und eine radikale Lymphadenektomie erhalten hatten. 154 Patienten besaßen einen pN1 Status, die Übrigen waren pN0 klassifiziert worden. Von diesen 154 Patienten erhielten 55 eine adjuvante RTX während 98 mit einer salvage RTx nach BCR therapiert wurden.

In der Gruppe mit adjuvanter RTx wurde bereits hier eine signifikant bessere tumorspezifische Überlebensrate im Vergleich zu den Patienten mit salvage RTx und keiner RTx beschrieben. Allerdings musste davon ausgegangen werden, dass im Hinblick auf die Verteilung prognostischer Faktoren, die Ergebnisse der Studie durch diese unausbalancierten Gruppen verzerrt wurden. Ferner blieb unklar welche Patienten

die Bestrahlung der Beckenlymphknoten erhielten, da die Studie sich nicht vordergründlich mit Lymphknotenpositiven Patienten befasst hat.

Da Pozzo et al. waren diejenigen, die im Jahr 2009 mit als Erste die Vorteile einer adjuvanten RTx nach RRP herausstellten. Untersucht wurde hier ein Kollektiv aus 250 Lymphknoten-positiven Patienten nach RRP und pelviner Lymphadenektomie in einem retrospektiven Setting. Es wurde ein signifikanter, protektiver Vorteil der aRT in Kombination mit aHT in Bezug auf das BCR-freie-Überleben im Vergleich zu den Patienten, die nur mit einer aHT behandelt wurden, festgestellt. Patienten in dieser Studie wurden jedoch nicht gematched. Ferner gab es weitere Kritikpunkte an der Studie: Es sei unklar gewesen, was mit aus der Studie ausgeschlossenen Patienten geschah, weil entsprechende Follow-up Daten fehlten. Die Anzahl der histologisch gesicherten Lymphknoten habe sehr stark variiert, sodass keine einheitliche Analyse möglich sei. Es seien keine postoperativen PSA Werte bestimmt worden, weswegen ein Ausgangswert fehlte, der eventuell Einfluss auf kurative / palliative Weiterbehandlung gehabt hätte. Die genaue Dauer des Hormontherapiezeitraumes sei unklar; genauso wenig gab es standardisierte Bedingungen im Hinblick auf die HT und auch die RTx (vanPoppel 2009).

Um einige Limitationen der Da Pozzo Studie zu überwinden, untersuchten als Nächste Briganti et al. 2011 den Effekt der aRT / aHT Kombinationstherapie vs. alleinige aHT auf N1 Patienten nach RRP in einer retrospektiven Studie mit Patienten-matching, in die zwei große akademische Institute involviert waren. Die Autoren konnten herausstellen, dass pT2-4 pN1 Patienten, die adjuvant eine Kombinationstherapie erhalten haben, ein signifikant besseres Outcome (CSS und overall survival) unabhängig der Anzahl der befallenen Lymphknoten zeigten.

Abdollah et al. waren 2014 die Nächsten die sich der aRT widmeten. Untersucht wurde abhängig von den Tumorcharakteristika bei pN1 Patienten nach RRP und pelviner Lymphadenektomie (PLDN) das Outcome der aHT / aRT Kombination vs. alleinige aHT. Auch hier konnte ein Überlebensvorteil bei geringem Lymphknotenbefall ($< / = 2$) und denen mit einem mittelgradigen Befall (3- 4 LK) festgestellt werden. In diesen drei Studien (DaPozzo 2009, Briganti 2011 und Abdollah 2014), die sich primär mit der aRT auseinandergesetzt haben, waren lediglich Patienten eingeschlossen, die auch eine

adjuvante Anschlusstherapie an die RRP erhalten haben, sodass es keine Vergleichsgruppe ohne direkte Therapie / mit wait and see- Ansatz gab.

Ferner gab es einige Autoren, die den Stellenwert der aHT herausstellen wollten. Zu ihnen gehörten Wong et al. 2009. Hier wurden Patienten, die postoperativ 120 Tage mit aHT therapiert worden sind mit einer nicht therapierten Gruppe unter Nutzung von propensity scores verglichen. Ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben wurde nicht gefunden, sodass daraus geschlossen werden musste, dass eine direkt einsetzende HT das Gesamtoutcome nicht signifikant beeinflussen kann.

In der Arbeit von Lawson et al. 2005 ging es daraufhin in einer retrospektiven Analyse einer prospektiv angelegten, randomisierten Studie darum, den Effekt der aRT kombiniert mit einer aHT in Beziehung zu einer alleinigen aRT zu setzen. Es wurden 173 Patienten untersucht, die ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium und eine histologisch gesicherte Lymphknotenbeteiligung aufwiesen; lediglich 42 Patienten erhielten eine RRP. Im Ergebnis zeigte sich, dass eine aRT in Kombination mit einer aHT einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Überlebenszeitraum der Patienten hatten.

Lange Zeit existierte keine Studie, die eine adjuvant angeschlossene RTx mit initialer Überwachung mit regelmäßigen PSA- Kontrollen und eine salvage HT im Falle eines BCR in einer Studie mit Patienten-matching bei positivem Lymphknotenbefall nach RRP verglichen hat. Briganti et al. 2012 analysierten dies bei pN0 Patienten mit Hilfe einer propensity score matching- Analyse. Aus den Daten ging hervor, dass eine frühe salvage RT, im Hinblick auf das BCR freie Überleben, bei einem Großteil der pT3pN0 Patienten, vergleichbar mit dem Outcome einer aRT sei. Pfister et al. 2014 fassten in einem Review die existierenden Daten zu einer frühen sRT nach RRP zusammen und folgerten, dass eine frühe sRT eine effektive Therapieoption mit gutem Outcome für N0 Patienten mit einem präoperativen PSA Wert von < 0.5 ng/ml ist.

In dieser Studie wurden nun 773 pN1 Patienten nach RRP anhand ihrer nachfolgenden Therapie betrachtet. Anhand der Ergebnisse können drei wichtige Aussagen getroffen werden.

Als erster und wichtigster Punkt ist hier zu nennen, dass bestätigt werden konnte, dass eine aRT im Hinblick auf das Outcome vor einer aHT, unabhängig ob es sich um eine

aHT mit oder ohne aRT handelt, anzusiedeln ist. Im Gegensatz zu Abdollah et al. 2014, die keinen signifikanten Vorteil für aRT bei Patienten mit mehr als 4 befallenen Lymphknoten finden konnten, zeigte sich nun in dieser Studie, dass auch Patienten mit mehr als 4 befallenen Lymphknoten von einer aRT profitieren. Ein absoluter cut-off-Wert, ab welcher Anzahl an befallenen Lymphknoten eine aRT keinen Vorteil mehr für den Patienten bietet, konnte nicht identifiziert werden.

Die zweite wichtige Aussage, die getroffen werden konnte, ist, dass die Überlegenheit der aRT gegenüber der sRT, auch wenn es sich um eine frühe sRT handelt, bewiesen werden konnte. Die 3-Jahres-Überlebensrate, im Hinblick auf das BCR freie Überleben (66% vs. 47%) und das Metastasen- freie Überleben (95% vs. 85%), war bei Patienten, die ein aRT erhalten haben, signifikant besser, als bei Patienten, die mit einer sRT therapiert worden sind.

Als letzter wichtiger Punkt konnte analog zu den Daten der pN0 Patienten aus vorangegangenen Studien gezeigt werden, dass eine frühe sRT (prä-RTx PSA Wert < 0.5 ng/ml) bei pN1 Patienten im Vergleich zu Patienten mit einem prä-RTx PSA Wert > 0.5 ng/ml signifikant mit einem verminderten Risiko für die Entwicklung von Metastasen einhergeht. Demzufolge bietet im Falle eines BCR eine früh etablierte sRT einen Überlebensvorteil gegenüber einer zu einem späteren Zeitpunkt, mit bereits weiter angestiegenem PSA, durchgeführten sRT.

Anhand der Datenlage kann insgesamt eine klare Empfehlung für eine Verankerung der aRT im Nachsorgekonzept des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms gegeben werden. Nachrangig hierzu steht die sRT, die bei BCR jedoch nach Möglichkeit früh (prä-RTx PSA Wert < 0.5 ng/ml) erfolgen soll.

Auch wenn auf ein möglichst homogenes und vergleichbares Kollektiv mit gezielter statistischer Analyse geachtet wurde, so gibt es doch auch in dieser Studie einige Limitationen. Mit am wichtigsten sind hier die Einschränkungen, die hingenommen werden müssen, da es sich um eine single-center- Studie handelt, in der nur Patienten der Martiniklinik am UKE betrachtet worden sind. Ein größeres und heterogenes Kollektiv mit möglicherweise noch signifikanteren Analyseergebnissen, ließe sich nur mit einem multi-center-Ansatz verwirklichen. Da im ersten Datensichtungsprozess alle Patienten seit Gründung der Martiniklinik mitbetrachtet wurden, ließe sich auch das

Martinikollektiv letztlich nur durch weitere Datenakquise im prospektiven Rahmen erweitern. Zusätzlich zu dem Problem des single-center-Prinzips, stehen natürlich auch die Einschränkungen einer retrospektiven Analyse im Raum. Hier sind vor allem eventuelle Datenlücken, die zum Ausschluss führen und das Kollektiv verkleinern, Ungenauigkeiten, Vergesslichkeit der Patienten über ihre eigene Krankengeschichte (recall bias) und mögliche, retrospektiv nicht fassbare Störfaktoren (confounder), wie z.B. Dokumentationslücken durch vorangegangene Behandler, Übermittlungsfehler/Datenverluste bei Weitergabe an Folgebehandler oder Verfahrensfehler in der Laborwertermittlung zu nennen.

Die durchgeführte RRP, die in den zwei Varianten offen retroperitoneal und minimalinvasiv roboter-assistiert erfolgen konnte, ist natürlich abhängig von der Technik, der verschiedenen Operateure und ihrer Eigenheiten als auch möglichen menschlichen Fehlern nicht zu vereinheitlichen. Das im Anschluss an die operative Therapie folgende Nachsorgekonzept war aufgrund des bisher fehlenden Goldstandards nicht uniform, sondern wurde vom Operateur in Abhängigkeit der Tumorcharakteristika festgelegt. Somit ist eine Selektionsverzerrung (selection bias) im Rahmen der Therapiegruppenzuweisung auf Basis der "best knowledge" möglich. Um dieser Verzerrungsquelle Rechnung zu tragen, nutzten wir eine multivariable Analyse auf Basis eines propensity score matching, um möglichst homogene Vergleichsgruppen zu bilden.

Die Patienten, die im Nachsorgeverlauf eine HT bekamen, erhielten je nach klinischem Bild und von dem weiterbehandelnden Urologen favorisiert, ein eigens zugeschnittenes und individuelles Therapieschema. Weder Wirkstoff, Applikationsart, Intervalle der Wirkstoffgabe, noch die Gesamtdauer der Therapie waren standardisiert und an ein festes Schema gebunden. Im Vergleich zu der nahezu standardisierten RTx, bei der nur kleine, vernachlässigbare Abweichungen in den einzelnen applizierten Dosen und der an der Anatomie orientierten individuellen Feldplanung einen Unterschied in der biologischen Wirksamkeit der applizierten Strahlung offen lassen, ist die jeweils eingesetzte HT von Patient zu Patient nahezu nicht vergleichbar.

Es bleibt ferner zu beachten, dass 96% der Patienten, die mit einer aRT behandelt wurden, ein Karzinom Stadium pT3 und zu 80% einen histologisch positiven Resektionsrandstatus aufwiesen. Es lässt sich im Folgenden also nicht ausschließen,

dass der Überlebensvorteil innerhalb der aRT Gruppe, bei im Bestrahlungsgebiet eingefasster Prostatatage, aufgrund der lokalen Tumorkontrolle nicht ebenso gut auf dem durch die Lymphknotenbestrahlung hervorgerufenen Effekt beruht.

Ein weiterer wichtiger Punkt im Hinblick auf die Limitationen dieser Studie ist, das im Median vergleichsweise kurze Follow-up. Nur 39% der Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten die RRP im Zeitraum von 2005 bis 2010. Trotzdem bleibt hier zu konstatieren, dass die Differenzen bezogen auf das BCR-freie Überleben und das Metastasen-freie Überleben zwischen den einzelnen Gruppen, trotz des relativ kurzen Follow-up Zeitraumes, beachtenswert sind, was letztlich durch die signifikanten Ergebnisse nachvollziehbar wird.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass sich über die Jahre auch die Art und Weise der Betrachtung und Bewertung von Lymphknoten seitens der Pathologen zunehmend entwickelt hat, sodass man einen positiven Lymphknoten aus 2005 nicht unbedingt mit einem positiven Lymphknoten 2013 vergleichen kann. Dadurch, dass in dieser Studie nun mehrere Jahrgänge abgebildet sind, kann somit eine weitere Quelle der Unschärfe entstehen. Um diesem Fakt entgegenzuwirken und einen genaueren Vergleich zwischen den einzelnen Patienten der verschiedenen Kohorten zu ziehen, wurde das exakte Datum der operativen Therapie im Rahmen des propensity score matchings als eine weitere, einfließende Variable, mitverwendet.

Trotz der dargestellten Limitationen zeigen die Ergebnisse eine eindeutige Überlegenheit der aRT gegenüber einer abwartenden Nicht-Therapie bzw. sRT sowie der aHT in der Folgetherapie nach RRP. Als Schlussfolgerung bleibt, dass die aRT zum festen Bestandteil (Leitlinientherapie) nach RRP bei Patienten mit N1- Status gemacht werden muss.

6. Fazit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit repräsentiert nach aktuellem Wissen die erste Studie, die sich mit dem onkologischen Outcome von lymphknotenpositiven Patienten nach RRP beschäftigt und die Kohorten derjenigen, die eine adjuvante RT, eine salvage RT oder keine Therapie sowie diejenigen, die lediglich eine adjuvante HT erhalten haben, miteinander vergleicht. Insbesondere eine Studie, die sich mit dem onkologischen Outcome von salvage RTx bei pN1 Patienten nach RRP beschäftigt, wurde bisher noch nicht veröffentlicht. Die erzielten Ergebnisse basieren letztlich auch im Vergleich zu anderen Arbeiten, die sich mit der adjuvanten RTx bei pN1 Patienten nach RRP beschäftigt haben, auf einem großen Patientenkollektiv und könnten in Zukunft die klinisch eingesetzten Therapieverfahren bei entsprechenden Patienten in der Praxis verändern.

Als Fazit bleibt also zu ziehen, dass eine adjuvante Radiatio bei lymphknotenpositiven Patienten, zu einem signifikant besseren onkologischen Outcome führt und deshalb als Standardtherapie in diesem Patientenkollektiv eingesetzt werden sollte. Ferner sind signifikante Unterschiede zwischen adjuvanter und salvage Radiatio, die sich als unabhängig von den Tumorcharakteristika zeigen, offenkundig geworden. Demzufolge sollte der Therapiezeitpunkt der salvage Radiatio als Option nachrangig gewählt werden. Sollte eine adjuvante Radiatio z.B. aufgrund eines früh ansteigenden PSA Wertes nicht mehr möglich sein, zeigten Patienten mit einer früh einsetzenden salvage Radiatio (präoperativer PSA < 0.5 ng/ml) gegenüber einer salvage Radiatio zu einem späteren Zeitpunkt deutlich höhere Ansprechraten auf die Bestrahlung und hatten eine bessere Metastasen-freie Überlebensrate. Somit sollte bei passendem klinischen Bild eine früh einsetzende salvage Bestrahlung nach Möglichkeit eher erfolgen, als eine spät einsetzende salvage Therapie.

Insgesamt bestätigt sich somit die anfänglich aufgestellte Arbeitshypothese auf Basis der vorliegenden Analysen. Obwohl natürlich Limitationen dieser Studie vorliegen, die in der Diskussion aufgeführt wurden, bleiben die dargestellten Ergebnisse eindeutig. Im Weiteren sollte eine Studie mit prospektiv randomisiertem Setting im Rahmen therapeutischer Herangehensweise, möglichst mit einem multi-center-Ansatz, erfolgen.

7. Zusammenfassung

Zielsetzung: Die Folgetherapie nach radikaler Prostatektomie (RP) bei Patienten mit N1 positiven Lymphknoten (LN) ist derzeit nicht einheitlich geregelt und die optimalen Therapieoptionen werden diskutiert. Um den Einfluss der Therapie auf das onkologische Outcome dieses Patientenkollektives zu untersuchen, werden Patientengruppen mit keiner Therapie bzw. salvage Radiatio (NT/sRT Gruppe) im Falle eines biochemischen Rezidivs (BCR), adjuvanter Radiatio (aRT Gruppe) und adjuvanter Hormontherapie (aHT Gruppe) miteinander verglichen.

Material und Methoden: Ein Kollektiv von insgesamt 773 Patienten mit positivem Lymphknotenbefall bei RP von 2005 bis 2013 wurde retrospektiv mit Cox Regressionsanalyse hinsichtlich BCR- und Metastasen- freie Überlebenszeiträume untersucht. Die Analyse wurde auf Basis eines propensity score- matching durchgeführt.

Ergebnisse: Während des Studienzeitraumes entwickelten 366 Patienten (47,4%) ein BCR und 90 Patienten (11,6%) entwickelten Fernmetastasen. In der multivariablen Analyse hatten Patienten mit aHT (n=55) und NT/sRT (n=505) signifikant öfter ein BCR und Fernmetastasen im Vergleich zu Patienten die eine aRT (n=234) erhalten haben. Die Überlegenheit der aRT wurde durch propensity score- matching bestätigt. Über einen Zeitraum von 4 Jahren waren 82,5% der NT/sRT Gruppe und 91,8% der aRT Gruppe metastasenfrem (p=0.02). 58,4% der mit sRT behandelten Patienten reagierten adäquat auf die Bestrahlung. Die Patienten, die auf die sRT reagiert haben, hatten niedrigere PSA- Ausgangswerte vor der Bestrahlung (≤ 0.5 vs. > 0.5 ng/ml) im Vergleich zu den Patienten, die nicht auf die Bestrahlung reagiert haben.

Folgerungen: Patienten mit positivem Lymphknotenstatus, die eine aRT erhalten haben, hatten ein besseres onkologisches Outcome im Vergleich zu den Patienten der NT/sRT und aHT Gruppen, unabhängig von der Tumorcharakteristik. Patienten mit einer frühen sRT zeigten bessere Ansprechraten und ein längeres metastasenfrees Überleben als Patienten mit PSA Werten > 0.5 ng/ml vor der Bestrahlung.

Abstract

Purpose: Patients with positive lymph nodes (LN) at radical prostatectomy (RP) represent a heterogeneous group and their optimal treatment is a matter of debate. To analyze the impact of no treatment or salvage radiation therapy (NT/sRT group) in case of biochemical recurrence (BCR), adjuvant radiation therapy (aRT group) and adjuvant hormonal treatment only (aHT group) after RP on oncological outcomes of LN positive patients.

Materials and Methods: A total of 773 patients with LN positive prostate cancer (PCa) at RP with or without additional radiation treatment from 2005 to 2013 were retrospectively analyzed. Cox regressions addressed factors influencing BCR and metastasis-free survival (MFS). Propensity score-matched analyses were performed.

Results: During the study period, 366 (47.4%) patients experienced BCR and 90 (11.6%) patients developed distant metastasis. In multivariate analysis, aHT (n=55) and NT/sRT (n=505) were independent risk factors for BCR and metastasis compared to patients with aRT (n=234). The superiority of aRT was confirmed after propensity score-matching. Four-year metastasis-free survival in the matched cohort was 82.5% versus 91.8% for the NT/sRT and aRT groups, respectively (p=0.02). Overall, 58.4% of the sRT patients responded to sRT. These patients had lower preradiation PSA (≤ 0.5 vs. >0.5) when compared to patients who did not respond.

Conclusions: LN positive patients who received aRT had a significantly better oncological outcome compared to patients with NT/sRT or aHT independent of tumor characteristics. Patients with early sRT showed higher rates of response and better metastasis-free survival than patients with pre-RT PSA >0.5 ng/ml.

8. Anhang

8.1 Original- Fragebogen Martiniklinik

Pat.Nr. M10000	Abfrage.Nr. M1	Datum 13.03.2007
----------------	----------------	------------------

PSA-Werte

1. Ihr PSA-Wert ist nach der Prostataoperation am 06.04.2005 immer niedrig gewesen. Es gab keinen Anlass zu einer weiteren Therapie.
(Erläuterung: Der PSA-Wert liegt unterhalb der Nachweisgrenze von < 0,01 ng/ml oder < 0,04 ng/ml oder < 0,07 ng/ml; der Wert kann variieren, je nach dem welcher Labortest verwendet worden ist. Ihr Urologe beteuert stets: "Bei Ihnen ist alles in Ordnung!")

Ja **Nein**

Falls Sie Ihren aktuellen PSA-Wert kennen, tragen Sie ihn bitte hier ein:

aktueller PSA-Wert in ng/ml: Wann gemessen? (TT.MM.JJ)

, . .

2. Falls Ihr PSA-Wert nach der Prostataoperation wieder angestiegen ist, nennen Sie uns bitte den

ersten erhöhten Wert in ng/ml: Wann gemessen? (TT.MM.JJ)

, . .

letzten PSA-Wert vor der **weiteren** Therapie Wann gemessen? (TT.MM.JJ)

, . .

3. Falls Ihr PSA-Wert nach der Prostataoperation und einer weiteren Therapie ein zweites Mal angestiegen ist, nennen Sie uns bitte den

Beginn des erneuten PSA-Anstiegs in ng/ml: Wann gemessen? (TT.MM.JJ)

, . .

letzten PSA-Wert vor der **zweiten** Therapie Wann gemessen? (TT.MM.JJ)

, . .

Fragebogen Seite 1

Pat.Nr. M10000

Abfrage.Nr. M1

Datum 13.03.2007

Therapiemaßnahmen

4. Hormontherapie

Wurde bei Ihnen nach der Prostataoperation eine Hormontherapie durchgeführt?

(Eine Hormontherapie wird eingesetzt zur Ausschaltung der männlichen Sexualhormone. Medikamente sind z.B.: Casodex, Flutamid, Androcur oder die sogenannten 3-Monatspritzen wie Profact, Zoladex, Enantone, Eligard und Trenantone.)

Ja **Nein**

Beginn der Hormontherapie (TT.MM.JJ): . .

Mit welchem Medikament? _____

5. Strahlentherapie

Haben Sie nach der Prostataoperation eine Bestrahlung des Operationsgebietes erhalten?

Ja **Nein**

Beginn der Strahlentherapie (TT.MM.JJ): . .

6. Wait and See (Abwarten und Beobachten)

Ihr PSA-Wert ist nach der Prostataoperation wieder angestiegen und Sie haben bislang keine der oben erwähnten Therapiemaßnahmen erhalten.

Ja

Pat.Nr. M10000

Abfrage.Nr. M1

Datum 13.03.2007

Bildgebende Verfahren

7. Wurden bei Ihnen nach der OP wegen Ihres Prostatakarzinoms bildgebende Verfahren durchgeführt?

- Ja* *Nein*

Datum der Untersuchung (TT.MM.JJ)

- Knochenszintigraphie* . .

Datum der Untersuchung (TT.MM.JJ)

- Computertomographie (CT)* . .

Datum der Untersuchung (TT.MM.JJ)

- Kernspintomographie (MRT)* . .

Datum der Untersuchung (TT.MM.JJ)

- PET-CT* . .

Datum der Untersuchung (TT.MM.JJ)

- Andere* . .

Haben diese einen Hinweis auf Metastasen erbracht?

- Nein* *Ja* *Wo?* _____

8.2 Modifizierter Fragebogen zur Studiendurchführung

Fragebogen zum Telefoninterview im Rahmen der Promotion über den Stellenwert der Radiatio bei Lymphknoten-positiven Befund nach RRP mit LA zwischen 1992-2010

Allgemeines

Vorstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter des UKE und der Martini Klinik. Kurze Einleitung mit dem Hinweis auf die Unterstützung eines wissenschaftlichen Projektes zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Prostata-Ca und Herausarbeitung des Nutzens für den jeweiligen Patienten und seine „Leidensgenossen“. „Würden Sie sich einige Minuten Zeit nehmen, uns in dieser Hinsicht zu unterstützen?“

Hier auch Bestimmung des ersten Endpunktes:

1. Patient lebt Verstorben

Wenn Patient noch lebt, Fortführung des Interviews

2. Wer ist der aktuelle, betreuende Urologe? _____
(Bei Unklarheiten ist dieser ggf. zusätzlich zu kontaktieren, PSA Werte etc)

Behandlung nach der OP

1. Wie war der erste PSA Wert nach der OP? _____ ng/dl
2. Kam es nach der initialen Operation zu einem erneuten Anstieg des PSA oder sank dieser nicht entsprechend auf < 0.1 ng/ml?
Ja Nein
Falls ja
a. Wann stieg er an _____
b. Wie hoch war der PSA Wert _____ ng/dl
c. Wurde der PSA Wert weiter kontrolliert?
d. Wurde eine Therapie vorgeschlagen?
3. Wurden Sie nach der Operation weiterbehandelt?
Ja Nein
Falls ja,
4. Was waren unsere (UKE/MK) Empfehlungen? Beobachten

- Radiatio**
- Hormontherapie
- Hormon/Radiatio
5. Was waren die Empfehlungen des Niedergelassenen? Beobachten
- Radiatio
- Hormontherapie
- Hormon/Radiatio
6. Welche Therapie wurde schlussendlich durchgeführt? Beobachten
- Radiatio
- Hormontherapie
- Hormon/Radiatio

Es folgen Fragen zur detaillierten Abfolge der Therapie

7. WANN wurde die jeweilige Therapie durchgeführt? (hier Korrelation mit OP Datum/ PSA Wert zur Diskriminierung Salvage/adjutant)

a. RADIATIO

- i. Beginn _____
- ii. Ende _____
- iii. Lokalisation Prostatabett
- Lymphabflusswege (Becken)
- iv. Wie oft wurde bestrahlt, wie viele Tage _____
- v. Kumulative Strahlendosis _____
- vi. Wo (Institut) _____
- vii. PSA Wert nach der Therapie ng/dl

b. HORMONTHERAPIE

- i. Welches Therapie

1. oral _____
 - a. Beginn _____
 - b. Ende _____
2. Spritze (1 Monat/ 3 Monat) _____
 - a. Beginn _____
 - b. Ende _____
3. operativ (Kastration), Datum _____

ii. PSA Wert nach Therapie _____ ng/dl

Verlauf

1. Kam es im weiteren Verlauf zu einem erneuten PSA Anstieg?

Ja Nein

Falls ja, wann?

2. Kam es im weiteren Verlauf zu einer Streuung des Krebses?

Ja Nein

Falls ja

- a. Wann _____
- b. Wohin _____
- c. Wie festgestellt CT Szinti
- d. Wie wurden die Metastasen therapiert
 - Hormontherapie
 - Radiatio
 - Operation
 - Palliativ

Aktuell

1. Aktueller PSA Wert ng/dl
2. aktuelle Therapie
- keine
 - Hormon
 - Radiatio
 - Andere _____

9. Abkürzungsverzeichnis

A

- Abb. Abbildung
aHT adjuvante Hormontherapie
AHT antiandrogene Hormontherapie
AP alkalische Phosphatase
aRT adjuvante Radiotherapie
Aufl. Auflage

B

- BCR biochemisches Rezidiv
BFS BCR free survival
BPH benigne Prostatahyperplasie
BRD Bundesrepublik Deutschland
Bx Biopsie
bzw. beziehungsweise

C

- ca. cirka
CA Karzinom
Cis Carcinoma in situ
CI Konfidenzintervall
CSS cancer specific survival
CT Computertomographie
CTV clinical target volume

D

- DGU dt. Gesellschaft für Urologie
d.h. das heißt
DRU digital rektale Untersuchung
DFS disease free survival

E

- EAU European Association of urology
Et al. et alii (und andere)
Etc. et cetera (und so weiter)
Evtl. eventuell

F

Fam. familiär
Follow-up Nachbeobachtungszeitraum

G

Ggf. gegebenenfalls
Gn-RH Gonadotropin Releasing Hormon
GS Gleason Score

H

HR hazard ratio

I

IQR Interquartilabstand

L

LH luteinisierendes Hormon
LH-RH Releasing Hormon des luteinisierendes Hormones
LK Lymphknoten

M

Max. Maximal
MFS metastasis free survival
Min. Mindestens
MRI magnet resonance imaging
MRT Magnetresonanztomographie

N

N Node
Neg. negative
NT no treatment

O

OP Operation
OR odds ratio

P

PCa Prostatakarzinom

PSA Prostata Spezifisches Antigen
PLND pelvine Lymphadenektomie

R

- RH Releasing Hormon
RRP radikale Prostatektomie
RKI Robert Koch Institut
RTx Strahlentherapie

S

- sHT salvage Hormontherapie
sRT salvage Radiotherapie

T

- TNM Tumor Node Metastasis Klassifikation
Tab. Tabelle
TRUS transrektaler Ultraschall

U

- UKE Universitätsklinikum Eppendorf
USA United States of America

W

- WHO World health organization

Z

- z.B. zum Beispiel

10. Literaturverzeichnis

1. Schiebler, T.H; Korf, H.-W. (2007) Männliche Geschlechtsorgane – Innere männliche Geschlechtsorgane – Prostata, In: Anatomie Lehrbuch, 10. vollständig überarbeitete Auflage, Steinkopf Verlag/ Springer, Heidelberg: Seite 414-415
2. Schünke, M.; Schulte, E.; Schumacher, U. (2005) Männliches Genital - Akzessorische Genitaldrüsen. In: Prometheus Band 2 Hals und innere Organe. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York: Seite 256-257.
3. de Burgh, J. (2007) Becken – Vorsteherdrüse. In: Anatomieatlas kompakt. J. de Burgh (Hrsg.) Barton, Berlin, London: Seite 229.
4. Welsch, U. (2006) Geschlechtsorgane – Akzessorische Geschlechtsdrüsen des Mannes – Prostata. In: Lehrbuch Histologie. Sutterlitte (Hrsg.), 2.Auflage, Elsevier Urban & Fischer, München, Jena: Seite 491-497.
5. Hanusch, B.C. (2001) Urologie – Tumoren – Prostata. In: Das zweite Stex. Buchta, M.; Höper, D.W.; Sönnichsen, A. (Hrsg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Kongkong, London, Mailand, Paris, Tokyo: Seite 917-919.
6. Polascik, T.J.; Oesterling, J.E.; Partin, A.W. (1999), Prostate Specific Antigen: A decade of discovery – what we have learned and where we are going. J of Urol. 162: Seite 293-306.
7. Robert Koch Institut (2013), Information und ergänzende Wertetabellen zu den Abbildungen der Broschüre „Krebs in Deutschland 2013. Häufigkeiten und Trends“.URL:http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html (07.06.2015).
8. Beske F.; Becker E.; Katalinic A.; Krauss C.; Pritzkeleit R. (2007) Gesundheitsversorgung 2050 - Prognose für Deutschland und Schleswig-Holstein. Kiel: IGSF.
9. Sakr, W. A.; Grignon, D. J.; Crissman, J. D.; Heilbrun, L. K.; Cassin, B. J.; Pontes, J. J.; Haas, G. P. (1994) High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo. 8(3): Seite 439-43.
11. Alken, C.-E.; Sökeland, J. (2007) Gut- und bösartige Neubildungen – Prostatakarzinom. In: Taschenlehrbuch Urologie. Sökeland, J.; Rübber, H.

- (Hrsg.), 14.Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York: Seite 829-842.
12. Golz R, Störkel S, (1999), Das Prostatakarzinom, Einführung. In: Prostatakarzinom – urologische und strahlentherapeutische Aspekte. Hinkelbein W, Miller K, Wiegel T (Hrsg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York: Seite 5.
 13. Graefen, M. (2010) Tumoren – Prostatakarzinom. In: Urologie. R.Hautmann (Hrsg.), 4.Auflage, Springer, Heidelberg: Seite 238-250.
 14. Jemal, A.; Ward, E.; Wu, X.; Martin, H.J.; McLaughlin, C. (2005) Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **14**(3): Seite 590-5.
 15. Kastendieck, H.; Helpap, B. (1989) Prostatic "dysplasia/atypical hyperplasia". Terminology, histopathology, pathobiology, and significance. *Urology* 34(6): Seite 28-42.
 16. Kushi, L. and Giovannucci, E. (2002) Dietary fat and cancer. *Am J Med.* 113 Suppl 9B: Seite 63-70.
 17. Saarländisches Krebsregister. Ministerium für Justiz, Arbeit, Gesundheit und Soziales, das Prostatakarzinom: Neumeldungen und Sterbefälle. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> (07.06.2015).
 18. AWMF S3 Leitlinie Prostatakarzinom 2014, URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Prostata_Langversion_3.1.pdf (06.07.2014), Registernummer: 043/022OL: Seite 23.
 19. Hayes, R.B., et al. (1995) Prostate cancer risk in U.S. blacks and whites with a family history of cancer. *Int J Cancer.*60(3): Seite 361-4.
 20. Whittemore, A.S., et al. (1995) Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol.* 141(8): Seite 732-40.
 21. Steinberg, G.D., et al. (1990) Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate.* 17(4): Seite 337-47.
 22. Haese A (2007), Das Prostatakarzinom. In: Praxis der Urologie in zwei Bänden. Joachim D, Miller K (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, New York, Seite 128-148.
 23. Graham S, Haughey B, Marshall J, Priore R, Byers T, Rzepka T, Mettlin C, Pontes JE (1983) Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(4): Seite 687-92.

24. Dennis, L.K.; Dawson, D.V. (2002) Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*; 13(1): Seite 72-9
25. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS (1998) Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst*;90(21): Seite1637-47.
26. Rose, D.P., A.P. Boyar, and E.L. Wynder (1986) International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer*,. 58(11): Seite 2363-71.
27. Armstrong, B. and R. Doll (1975) Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*. 15(4): Seite 617-31.
28. Hara M.; Inorre T.; Fukuyama T. (1971) Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jap J Legal Med* 25: Seite 322-324.
29. Lilja, H.; Cronin, A.M.; Dahlin, A.; Manjer, J.; Nilsson, P.M.; Eastham, J.A.; Bjartell, A.S.; Scardino, P.T.; Ulmert, D.; Vickers, A.J. (2011) Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer*;117(6): Seite 1210-9
30. Heidenreich, A.; Bellmunt, J.; Bolla, M.; et al. (2011) EAU Guidelines on prostate cancer part 1: screening, diagnosis and treatment of clinical localized disease, *European Urology* 59, S.61-71.
31. Catalona, W.J.; et al. (1991) Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*; 324(17): Seite 1156-61.
32. Schroder, F.H.; et al. (1999) The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): an update. Members of the ERSPC, Section Rotterdam. *Eur Urol*, 35(5-6): Seite. 539-43.
33. Catalona, W.J.; et al. (1993) Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*. 270(8): Seite 948-54.
34. Andriole, G.L. and W.J. Catalona (1994) Prostate carcinoma. *Annu Rev Med*. 45: Seite 351-9.
35. Ellis, W.J., et al. (1994) Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol*. 152(5 Pt 1): Seite 1520-5.

36. Hammerer, P.; and Huland, H. (1994) Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol.* 151(1): Seite 99-102.
37. McDermed (2006), Das intelligente Verwenden des PSA für das Management von Prostatakrebs, Prostate Cancer Research Institute (PCRI), Los Angeles / Kalifornien.
38. Carter, H.B.; Pearson, J.D.; Metter, E.J.; Brant, L.J.; Chan, D.W.; Andres, R.; Fozard, J.L.; Walsh, P.C. (1992) Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*; 267(16): Seite 2215-20.
39. Hammerer, P.; Luboldt, H.J.; Fichtner, J.; et al. (2002), Abklärung suspekter Befunde durch Biopsie. Folgeuntersuchungen bei negativer Biopsie. In: Leitlinien PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms). Leitlinien der Deutschen Urologen, AWMF Leitlinien-Register-Nr.043/036,S.33-36.
40. Shinohara, K.; Wheeler, T.M.; Scardino, P.T. (1989) The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol*, 142: 76-82.
41. Babaian, R.J.; Mettlin, C.; Kane, R.; Murphy, G.P.; Lee, F.; Dargo, J.R.; Chelsey, A. (1992) The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 69(5), Seite 195-200.
42. Hergan, L.; Kashefi, C.; Parsons, J.K. (2007) Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology*; 69(3): Seite 520-5.
43. Bootsma, A.M.; Laguna, M.P.; Geerlings, S.E.; Goossens, A. (2008) Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* ; 54(6): Seite 1270-86.
44. Hodge, K.K.; et al.(1989) Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*, 142(1): p. 71-4; discussion 74-5.
45. Chun, F.K., et al. (2007) Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol*, 52(2): p. 436-45.
46. Palisaar, J.; et al. (2003) Transrectal ultrasound-guided punch biopsies of the prostate. Indication, technique, results, and complications. *Urologe A.* 42(9): p. 1188-95.

47. Pisansky, T.M.; Zincke, H.; Suman, V.J.; et al. (1996) Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 34(1): Seite 33-9.
48. Cagiannos, I.; Karakiewicz, P.; Eastham, J.A.; et al. (2003) A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol*; 170(5): Seite 1798-803.
49. Abdollah, F.; Cozzarini, C.; Suardi, N.; et al. (2012) Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 83(2): Seite 624-9.
50. Haese ,A.; Epstein, J.I.; Huland, H.; et al. (2002) Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*; 95(5): Seite 1016-21.
51. Hricak, H.; Doms, G.C.; Jeffrey, R.B.; et al. (1987) Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging. *Radiology*; 162(2): Seite 331-6.
52. Jager, G.J.; Ruijter, E.T.; van de Kaa, C.A.; et al. (1996) Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol*; 166(4): Seite 845-52.
53. de Rooij, M.; Crienen, S.; Witje, J.A.; et al. (2014) Cost- effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR- guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound- guided biopsy in diagnosing prostate cancer. *Eur Urol.*; 66(3): Seite 430-436.
54. Franiel, T. (2011) Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate – technique and clinical applications. *Fortschr Roentgenstr.*; 183(7): Seite 607-617.
55. Röthke, M.; Blondin, D.; Schlemme, H.P.; Franiel, T. (2013) PI-RADS- Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata. *Fortschr Roentgenstr.*; 185(3): Seite 253-261.
56. Schimmoller, L.; Quentin, M.; Arsov, C.; et al. (2014) Predictive power of the ESUR scoring system for prostate cancer diagnosis verified with targeted MR-guided in- Bore biopsy. *Eur J Radiol.*; 83(12): Seite 2103-2108.
57. Baur, A.D.; Maxeiner, A.; Franiel, T.; et al. (2014) Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of prostate. *Invest Radiol.*; 49(6): Seite 411-420.

58. American College of Radiology (2015) MR Prostate Imaging Reportin and Data System version 2.0. <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS/> (30.11.2015)
59. Thompson, J.E.; Moses, D.; Shnier, R.; et al. (2014) Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol.*; 192(1): Seite 67-74.
60. Schimmoller, L.; Quentin, M.; Arsov, C.; et al. (2013) Inter-reader agreement of the ESUR score for prostate MRI using in-bore MRI- guided biopsies as the reference standard. *Eur. Radiol.*; 23(11): Seite 3185-3190.
61. Heijmink, S.W.; Futterer, J.J.; Hambrock, T.; et al. (2007) Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology*; 244(1): Seite 184-95.
62. Futterer ,J.J.; Heijmink, S.W.; Scheenen, T.W.; et al. (2006) Prostate cancer: local staging at 3-T endorectal MR imaging--early experience. *Radiology*; 238(1): Seite 184-91.
63. Wang, L.; Mullerad, M.; Chen, H.N.; et al. (2004) Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*; 232(1): Seite 133-9.
64. D'Amico, A.V.; Whittington, R.; Malkowicz, B.; et al. (2000) Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 164: Seite 759-63.
65. Engelbrecht, M.R.; Jager, G.J.; Severens, J.L. (2001) Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol*; 40(3): Seite 300-7.
66. Hovels, A.M.; Heesakkers, R.A.; Adang, E.M. et al. (2008) The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*; 63(4): Seite 387-95.
67. Abuzallouf, S.; Dayes, I.; Lukka, H. (2004) Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*; 171(6 Pt 1): Seite 2122-7.
68. Tiguert, R.; Gheiler, E.L.; Tefilli, M.V.; et al. (1999) Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology*; 53(2): Seite 367-71.

69. Ishizuka, O.; Tanabe, T.; Nakayama, T.; Kawakami, M.; Kinebuchi, Y.; Nishizawa, O. (2005) Prostatespecific antigen, Gleason sum and clinical T stage for predicting the need for radionuclide bone scan for prostate cancer patients in Japan. *Int J Urol*; 12(8): Seite 728-32.
70. Gleason, D. (1966) Classification of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother. Rep.* 50: Seite 125-128.
71. Epstein, J.I.; et al. (1996) The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimen. *Cancer* 78, Seite 350-356.
72. Helpap, B.; Egevad, L. (2009) Modified Gleason grading. An updated review. *Histol. Histopathol*; 24(5): Seite 661-6.
73. Epstein, J.I., et al. (2006) Update on the Gleason Grading System for Prostate Cancer: Results of an International Consensus Conference of Urologic Pathologists. *Advances in Anatomic Pathology*. 13(1): Seite 57-59.
74. Wittekind, C.; Meyer, H.-J.; UICC, international union against cancer (2010), *TNM Klassifikation der malignen Tumore*, 7. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Prostata: Seite 229-233.
75. D'Amico, A.V.; Malkowicz, S.B.; Schultz, D.; Blank, K.; Broderick, G.A. and R.A.; Tomaszewski, J.E.; Kaplan, I.; Beard, C.J.; Wein, A. (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 280(11): Seite 969-74.
76. Conti, G.; La Torre, G.; Cicalese, V.; et al. (2008) Prostate cancer metastases to bone: observational study for the evaluation of clinical presentation, course and treatment patterns. Presentation of the METAURO protocol and of patient baseline features. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Società italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia* 80(2): 59-64.
77. Klotz, L.; et al. (2005) Active surveillance for prostate cancer: for whom? *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 23(32): Seite 8165-9.
78. Klotz, L.; Zhang, L.; Lam, A.; Nam, R.; Mamedov, A.; Loblaw, A. (2010) Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*; 28: Seite 126–31.

79. Parker, C.; et al. (2004) Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol*; 5(2): Seite 101-6.
80. Bill-Axelson, A.; Holmberg, L.; Filen.; et al. (2008) Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized Prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*; 100(16): Seite 1144-54.
81. Benson, C.R.; Serefoglu, E.C.; Hellstrom, W.JG. (2012) Sexual dysfunction following radical prostatectomy. *Journal of Andrology*; Vol. 33 (6): Seite 1143-1154).
82. Chung, E.; Brock, G. (2013) Sexual rehabilitation and cancer survivorship: a state of art review of current literature and management strategies in male sexual dysfunction among prostate cancer survivors. *Journal of sexual medicine*; Vol. 10 (S1): Seite 1022-1111.
83. Joslyn, S.A.; Konety, B.R. (2006) Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*; 68(1): Seite 121-5.
84. Nilsson, S.; Norlen, B.J.; Widmark, A. (2004) A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol*; 43(4): Seite 316-81.
85. Morris, D.E.; Emami, B.; Mauch, P.M. ; et al.(2005) Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 62(1): Seite 3-19.
86. Puts M.T.; Hardt, J.; Monette, J.; Girre, V.; Springall, E.; Alibhai, S.M. (2012) Use of geriatric assesment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Institute*; 104(15): Seite 1133-63.
87. Cookson, B.S.; Fonck, M.; Blanc-Bisson, C.; Blanc, J.F. (2013) Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. *Journal of Urology*, DOI:10.1016/j.juro.2013.05.005.
88. Tannock, I.F.; deW.R.; Berry, W.R.; Horti, J.; Pluzanska, A. (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*; 351(15): Seite 1502-12.
89. Heidenreich, A.; Wolf, J.; Miller, K.; (2005) Current chemotherapy treatment options for hormone-refractory prostate cancer, *Der Onkologe* Volume 11 Number 1, Springer Verlag: Seite 96.

90. Ryan, C.J.; Smith, M.R.; de Bono, B.J., Molina, A.; Logothetis C.J. (2013) Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*; 368(2): Seite 138-48.
91. Kantoff, P.W.; Higano, C.S.; Shore, N.D., Berger, E.R., Small, E.J. (2010) Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*; 363(5): Seite 411-22.
92. European Medicines Agency. Xandi. Enzalutamid. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf (10.05.2016).
93. Winkler, E.; Waldron, T.; Berry, S.; Ernst, D.S.; Hotte, S.; Lukka, H. (2006) Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC Cancer* 6: Seite 112.
94. Parker, C.; Nilsson, S.; Heinrich, D.; Helle, S.I.; O'Sullivan, J.M. (2013) Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*; 369(3): Seite 213-23.
95. Fizazi, K.; Carducci, M.; Smith, M.; Damiao, R.; Brown, J.; Karsh, L. (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*; 377(9768): Seite 813-22.
96. Van Poppel H. (2009), Is radiotherapy useful in node-positive prostate cancer patients after radical prostatectomy ?, *European Urology* 55: Seite 1012-1013.
97. Da Pozzo, L.F.; Cozzarini, C.; Briganti, A.; et al. (2009) Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy, *European Urology* 55: Seite 1003-1011.
98. Briganti, A.; Wiegand, T.; Joniau, S.; et al. (2012) Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *Eur Urol* 62: Seite 472-87.
99. Stampf S: nonrandom: Stratification and matching by the propensity score. <http://CRAN.R-project.org/package=nonrandom>. R package v.11 (16.04.2016).

100. Messing, E.M.; Manola, J.; Yao, J.; et al. (2006) Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 7: Seite 472-9.
101. Cozzarini, C.; Bolognesi, A.; Ceresoli, G.L.; et al. (2004) Role of postoperative radiotherapy after pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy: a single institute experience of 415 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: Seite 674-83.
102. Briganti, A.; Karnes, R.J.; Da Pozzo, L.F.; et al. (2011) Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol* 59: Seite 832-40.
103. Abdollah, F.; Karnes, R.J.; Suardi, N.; et al. (2014) Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 32: Seite 3939-47.
104. Wong, Y.N.; Freedland, S.; Egleston, B.; et al. (2009) Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 27: Seite 100-5.
105. Lawton, C.A.; Winter, K.; Grignon, D.; et al. (2005) Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 23: Seite 800-7.
106. Pfister, D.; Bolla, M.; Briganti, A.; et al (2014) Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 65: Seite 1034-43.
107. M. Reichert (2009), Stellenwert der Sättigungsbiopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Med. Dissertation. Universität Hamburg.
108. J.Hansen (2010), Klinische Überprüfung präinterventioneller Daten von Patienten mit High Grade Prostatakarzinom (Gleason >4+4) zur Optimierung des Therapieergebnisses. Med. Dissertation. Universität Hamburg.
109. Abdollah, F.; Suardi, N.; Gallina, A.; et al. (2013) Extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer: a 20-year audit in a single center. *Ann Oncol* 24: Seite 1459-66.

110. Tilki, D.; Mandel, P.; Schlomm, T.; et al. (2014) External validation of the CAPRA-S score to predict biochemical recurrence, metastasis and mortality after radical prostatectomy in a European cohort. *J Urol*.
111. Touijer, K.A.; Mazzola, C.R.; Sjoberg, D.D.; et al. (2014) Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol* 65:20-5.
112. Seiler, R.; Studer, U.E.; Tschan, K.; et al. (2014) Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J Urol* 191: Seite 1280-5.
113. Briganti, A.; Karnes, J.R.; Da Pozzo, L.F.; et al. (2009) Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 55: Seite 261-70.
114. Budaus, L.; Isbarn, H.; Schlomm, T.; et al. (2009) Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 56: Seite 317-24.
115. Schlomm, T.; Heinzer, H.; Steuber, T.; et al. (2011) Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *Eur Urol* 60: Seite 320-9.
116. Tilki, D., Tennstedt, P., Steuber, T., Schlomm, T. Tober, P.; et al. (2016) Adjuvant radiation therapy is superior to salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy; Martini-Clinic Prostate Cancer Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

11. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Krebs in Deutschland 2013 – Häufigkeiten und Trends (2015), Robert-Koch-Institut, Berlin, Seite 16

Abb. 2: Krebs in Deutschland 2013 – Häufigkeiten und Trends (2015), Robert-Koch-Institut, Berlin, Seite 17

Tabelle 1: Krebs in Deutschland 2005/2006 – Häufigkeiten und Trends (2010), Robert-Koch-Institut, Berlin, Seite 71

Tabelle 2: Epstein et al., Update on the Gleason Grading System for Prostate Cancer: Results of an international consensus conference of urologic pathologists. *Advances in anatomic pathology*, 2006, Seite 57-59

Abb. 3: Epstein et al., Update on the Gleason Grading System for Prostate Cancer: Results of an international consensus conference of urologic pathologists. *Advances in anatomic pathology*, 2006, Seite 57-59

Tabelle 3: Flemming, I., Cooper, J. and Hanson, D., American Joint Committee on Cancer Staging Manual. Philadelphia, 1997

Tabelle 4: Einteilung der Risikogruppen des Prostatakarzinoms nach D' Amico et al. 2008

Tabelle 5: Graefen (2010), Hautmann Urologie Springer, Ulm Heidelberg, Seite 243

Tabelle 6: Graefen (2010), Hautmann Urologie Springer, Ulm Heidelberg, Seite 247

Tabelle 7: Klinische und pathologische Charakteristika der pN1 Prostatakarzinom-Patienten im Bezug auf das postOP Management nach RRP (Keine Therapie oder salvage RTx im Falles eines BCR (NT/sRT), adjuvant RTx (aRT) oder adjuvante Hormontherapie (aHT)).

Tabelle 8: Multivariable Cox- Regressionsanalyse mit Wahrscheinlichkeitsberechnung im Bezug auf BCR und MFS bei Patienten mit pN1 Prostatakarzinom nach RRP (n=773).

Tabelle 9: Multivariable Cox- Regressionsanalyse mit Wahrscheinlichkeitsberechnung im Bezug auf BCR und MFS bei Patienten mit pN1 Prostatakarzinom nach RRP und salvage RTx (n=231).

Abb.4: Wahrscheinlichkeitsschätzungen eines BCR-free (BCFS) (A) und metastasis-free survival (MFS) (B) bei Patienten mit adjuvanter RTx (aRT) vs. keine Therapie oder salvage RTx im Falle eines BCR (NT/sRT) nach propensity score-matching.

Tabelle 10: Klinische und pathologische Charakteristika von PN1 Prostatakarzinom Patienten nach propensity score-matching der Gruppen A) keine Behandlung oder salvage RTx im Falle eines BCR (NT/sRT) vs. adjuvante RTx (aRT) und B) keine Therapie oder early salvage RTx (PSA <0.3 ng/ml) im Falle eines BCR (NT/early sRT) vs. adjuvante RTx (aRT).

Abb. 5: Wahrscheinlichkeitsschätzung eines BCR-free survival (BCFS) bei Patienten mit adjuvanter RTx (aRT) vs. keine Therapie oder early salvage RTx (PSA <0.3 ng/ml) im Falle eines BCR (NT/early sRT) nach propensity score-matching.

Tabelle 7-10 und Abb. 4-5 aus: Tilki, D., Tennstedt, P., Steuber, T., Schlomm, T. Tober, P.; et al. (2016) Adjuvant radiation therapy is superior to salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy; Martini-Clinic Prostate Cancer Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

12. Danksagungen

Ich widme diese Arbeit meinen beiden Großeltern Gerhard und Marlies Stern, denen ich einen großen Teil meiner Kindheit und Erziehung zu verdanken habe und die mit großem Interesse und viel Unterstützung meinen Werdegang verfolgt haben.

Für meine liebe Mutter, die sich immer gewünscht hat Ärztin zu werden und deren Traum ich heute leben darf.

Und für meinen Uropa Fritz Kache; wo auch immer du dich heute befindest, du würdest stolz Lächeln, wenn du sehen könntest, dass ein Familienmitglied wieder einen Meilenstein erreicht hat, so wie du es immer getan hast. Ruhe in Frieden.

Für die Unterstützung meiner Doktorarbeit möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herr PD Dr. med. S. Ahyai, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat, bedanken. Ferner möchte ich den Profes. Dr. med. F. Chun und Dr. med. D. Tilki, die meinen Doktorvater nach Übernahme der Chefarztstelle am Universitätsklinikum Göttingen mehr als würdig vertreten, meinen Dank aussprechen.

13. Eigenständigkeitserklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

P. Tober