

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Martiniklinik

Prostatakrebszentrum

Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. Markus Graefen

## **Organüberschreitende Prostatakarzinome mit positivem Schnittrand und / oder Lymphknotenmetastasen nach radikaler Prostatektomie**

—

### **Klinische Entwicklung in Abhängigkeit der Adhärenz zu postoperativen Tumorboardempfehlungen**

#### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin /Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Maryam Sadat-Khonsari

Hamburg 2019

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.06.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Markus Graefen**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Hans Heinzer**

Für meine Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>Kap.</b>		<b>Seite</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung und Zielsetzung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie .....	1
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren .....	2
1.3	Klassifikation und Grading .....	3
1.3.1	TNM-Klassifikation .....	3
1.3.2	R-Klassifikation.....	4
1.3.3	Gleason-Score .....	5
1.3.4	Stadieneinteilung nach UICC.....	7
1.4	Früherkennung und Diagnostik .....	8
1.4.1	Prostata-spezifisches Antigen .....	8
1.4.2	Digital-rektale Untersuchung .....	9
1.4.3	Transrektaler Ultraschall .....	9
1.4.4	Bildgebung .....	9
1.4.5	Biopsie.....	10
1.5	Therapie.....	10
1.5.1	Aktive Überwachung (active surveillance) .....	11
1.5.2	Langfristige Beobachtung (watchful waiting).....	12
1.5.3	Prostatektomie .....	13
1.5.4	Strahlentherapie.....	13
1.5.5	Androgenentzugstherapie .....	16
1.6	Zielsetzung .....	17
<b>2.</b>	<b>Patienten und Methoden.....</b>	<b>18</b>
2.1	Patienten .....	18
2.2	Erhebung der Daten.....	19
2.3	Endpunkte der Studie .....	19
2.4	Behandlung der Patienten.....	20

<b>Kap.</b>		<b>Seite</b>
2.5	Nachbeobachtung .....	20
2.6	Statistische Auswertung .....	21
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
3.1	Merkmale der Patienten zum Zeitpunkt der Empfehlung .....	22
3.2	Compliance und Behandlung .....	28
3.3	Einflussgrößen auf die Compliance .....	28
3.4	Überlebensraten.....	31
3.5	Multivariable Analysen .....	37
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>39</b>
4.1	Behandlungsoptionen .....	39
4.2	Compliance und Behandlung .....	41
4.3	Einflussgrößen auf die Compliance .....	42
4.4	Überlebensraten.....	43
4.5	Limitationen .....	49
4.6	Schlussfolgerungen .....	50
4.7	Ausblick.....	51
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>52</b>
<b>6.</b>	<b>Summary .....</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>67</b>
<b>11.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>72</b>

## Verzeichnis der Abbildungen

<b>Abb.</b>	<b>Seite</b>
Abb. 1: Entwicklung des Gleason-Scores (Helpap et al. 2016) .....	5
Abb. 2: Entwicklung der jährlich eingeschlossenen Patienten.....	22
Abb. 3: Altersverteilung der Patienten .....	23
Abb. 4: Verteilung der Stadien.....	24
Abb. 5: Durchführung einer neoadjuvanten Androgenentzugstherapie in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium .....	25
Abb. 6: Gleason-Score in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium.....	26
Abb. 7: Gleason-Score in Abhängigkeit von der Compliance .....	30
Abb. 8: Kaplan-Meier-Analyse der bRFS-Rate in Abhängigkeit von der Compliance der Patienten .....	32
Abb. 9: Kaplan-Meier-Analyse des bRFS in Abhängigkeit von der Compliance der Patienten und dem pathologischen Stadium.....	33
Abb. 10: Kaplan-Meier-Analyse der metastasenfreien Überlebensrate (MFS) in Abhängigkeit von der Compliance der Patienten.....	34
Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse der krebspezifischen Überlebensrate (CSS) in Abhängigkeit von der Compliance der Patienten.....	35
Abb. 12: Kaplan-Meier-Analyse der gesamten Überlebensrate (OS) in Abhängigkeit von der Compliance der Patienten.....	36

## Verzeichnis der Tabellen

<b>Tab.</b>	<b>Seite</b>
Tab. 1: Prostatakarzinom: Größe und Ausdehnung des Tumors (T) (Wittekind 2017) .....	3
Tab. 2: Prostatakarzinom: Beteiligung der Lymphknoten (N) (Wittekind 2017).....	4
Tab. 3: Prostatakarzinom: Vorhandensein von Fernmetastasen (M) (Wittekind 2017) .....	4
Tab. 4: R-Klassifikation (Wittekind 2017).....	4
Tab. 5: Einteilung der histologischen Wachstumsmuster (Helpap und Egevad 2007) .....	6

<b>Tab.</b>	<b>Seite</b>
Tab. 6: Einteilung des Prostatakarzinoms (PCa) nach Gleason-Score (zusammengestellt nach Helpap et al. 2016 und Wittekind 2017/2017).....	7
Tab. 7: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms (Wittekind 2017).....	7
Tab. 8: Unterschiede zwischen einer aktiven Überwachung (active surveillance) und einer langfristigen Beobachtung (watchful waiting) (Mottet et al. 2017).....	12
Tab. 9: Zusammenfassung der randomisierten, kontrollierten Studien zum Vergleich aRT vs. Beobachtung .....	15
Tab. 10: Ausgeschlossene Patienten .....	19
Tab. 11: Alter der Patienten in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium .....	23
Tab. 12: Präoperativer PSA in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium.....	24
Tab. 13: Lymphknotendisektion in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium.....	25
Tab. 14: pT- und pN-Klassifikation in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium .....	27
Tab. 15: Therapieempfehlung in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium .....	27
Tab. 16: Compliance und Therapie in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium .....	28
Tab. 17: Alter in Abhängigkeit von der Compliance .....	29
Tab. 18: Präoperativer PSA in Abhängigkeit von der Compliance.....	29
Tab. 19: Lymphknotendisektion in Abhängigkeit von der Compliance .....	29
Tab. 20: Anzahl der positiven Lymphknoten in Abhängigkeit von der Compliance .....	30
Tab. 21: pT- und pN-Klassifikation in Abhängigkeit von der Compliance .....	31
Tab. 22: Therapieempfehlung in Abhängigkeit von der Compliance .....	31
Tab. 23: Multivariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage des biochemischen Rezidivs (BCR), des Metastasierungsereignisses (MET), der krebspezifischen Mortalität (CSM) und der Gesamtmortalität (OM) in Abhängigkeit von der Compliance der Patienten.....	38
Tab. 24: Studien ab 2009 zum Vergleich zwischen aRT und sRT mit einer gesamten Fallzahl ab 100 .....	44

## **1. Einleitung und Zielsetzung**

### **1.1 Epidemiologie**

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts stellt das Prostatakarzinom bei Männern mit einem Anteil von 23,0 % weitaus die häufigste Krebserkrankung dar. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland betrug im Jahr 2014 etwa 57.370. Das Prostatakarzinom steht mit einem Anteil von 11,3 % an zweiter Stelle der krebsbedingten Todesfälle. 13.704 Männer sind im Jahr 2014 an einem Prostatakarzinom verstorben. Die nach dem Alter standardisierte Erkrankungsrate ist seit den 1980er Jahren angestiegen, hat sich 2003 stabilisiert und ist seit 2011 sogar leicht rückläufig. Die altersstandardisierte Sterberate hat sich bis zum Jahr 2007 kontinuierlich verringert und ist seitdem nahezu unverändert (Robert-Koch-Institut 2017).

Weltweit lag der Anteil von Prostatakrebs an allen Krebserkrankungen (beide Geschlechter, alle Altersgruppen) 2018 bei 7,1 %. Etwa 1,28 Millionen Männer erkrankten neu an Prostatakrebs. Die Inzidenz unterscheidet sich sehr stark in verschiedenen Regionen der Erde. Bezogen auf 100.000 Einwohner waren die Inzidenzen am höchsten in Australien/Neuseeland (86,4), Nordeuropa (85,7), Westeuropa (75,8) und Nordamerika (73,7). Sehr niedrige Inzidenzraten lagen vor in Ost-Asien (13,9), Nordafrika (13,2), Süd-Ost-Asien (12,7) und in Süd-Zentral-Asien (4,5). Allerdings sind die Mortalitätsraten in weniger entwickelten Ländern besonders hoch (Globocan 2018).

Das Prostatakarzinom betrifft überwiegend Männer im Alter ab etwa 50 Jahren. Das Risiko in den nächsten 10 Jahren zu erkranken liegt bei 35-jährigen Männern unter 0,1 % und bei 75-jährigen Männern bei etwa 5 %. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Prostatakrebs beträgt etwa 91 % (Robert-Koch-Institut 2017).

## 1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms sowie die Faktoren, die den Verlauf beeinflussen, sind noch weitgehend ungeklärt. Risikofaktoren sind ein höheres Alter, schwarzafrikanische Herkunft und bereits betroffene nahe Angehörige. Weitere mögliche Risikofaktoren sind chronische Entzündungen der Prostata und sexuell übertragbare Erkrankungen, Faktoren wie Lebensstil, Ernährung oder Umwelt sind bisher kaum abgesichert (Robert-Koch-Institut 2017).

Alter: Das Alter stellt den bedeutendsten Risikofaktor dar. In den Jahren 2009–2012 waren unter 50-jährige Männer nur selten betroffen. Bis zu einem Alter von 65 Jahren stieg die Inzidenz steil an und erreichte ab diesem Alter ein Plateau (Gemeinsames Krebsregister).

Familienanamnese: Eine positive Familienanamnese als weiterer Risikofaktor konnte in zwei Metaanalysen nachgewiesen werden. Demnach beträgt das relative Risiko 2,5–4,3 %, wenn Verwandte ersten Grades betroffen sind (Johns und Houlston 2003; Zeegers et al. 2003).

Ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren: Es bestehen global deutliche Unterschiede in der Inzidenz des Prostatakarzinoms. So ist die Inzidenz niedriger im asiatischen Raum und innerhalb Europas in südeuropäischen Ländern. Mögliche Gründe dafür liegen in den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten und in sozioökonomischen Faktoren (Hebert et al. 1998). Phytoöstrogene (insbesondere Soja) (Ozasa et al. 2004) und eine lycopopenreiche Kost (z. B. Tomaten) (Etminan et al. 2004) haben nach Metaanalysen vermutlich eine protektive Wirkung.

### 1.3 Klassifikation und Grading

#### 1.3.1 TNM-Klassifikation

Die Klassifizierung gilt nur für Adenokarzinome der Prostata. Eine histologische Diagnosesicherung ist notwendig. Die T-, N- und M-Kategorien werden nach folgenden Verfahren bestimmt (Wittekind 2017):

T-Kategorien: Klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren, Endoskopie und Biopsie

N-Kategorien: Klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren.

M-Kategorien: Klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren, Skelettuntersuchungen und biochemische Tests.

Tab. 1: Prostatakarzinom: Größe und Ausdehnung des Tumors (T)  
(Wittekind 2017)

	Beschreibung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebendem Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5 % des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Biopsie nachgewiesen
T2	Tumor begrenzt auf Prostatakapsel (lokal begrenztes Karzinom)
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel (lokal fortgeschrittenes Karzinom)
T3a	Extraprostatische Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert und infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Sphincter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert

Tab. 2: Prostatakarzinom: Beteiligung der Lymphknoten (N) (Wittekind 2017)

	<b>Beschreibung</b>
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

Tab. 3: Prostatakarzinom: Vorhandensein von Fernmetastasen (M)  
(Wittekind 2017)

	<b>Beschreibung</b>
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation(en)

### 1.3.2 R-Klassifikation

Die R-Klassifikation kennzeichnet als Ergänzung der TNM-Klassifikation das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor (Resttumor) nach einer Behandlung. Die R-Klassifikation stellt den Effekt der Therapie dar, gibt Hinweise für die weitere Therapie und liefert Voraussagen zur Prognose.

Tab. 4: R-Klassifikation (Wittekind 2017)

	<b>Beschreibung</b>
RX	Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

### 1.3.3 Gleason-Score

Das Grading ist wichtig zur Therapie und Prognose des Prostatakarzinoms. Hierfür hat sich international der von Gleason (1966) entwickelte und mehrfach modifizierte Gleason-Score durchgesetzt (Helpap et al. 2016) (Abb. 1). Grundlage ist die histologische Untersuchung des bei der Biopsie oder Operation entnommenen Prostata-Gewebes. Die histologischen Wachstumsmuster werden in fünf Gruppen mit den entsprechenden Punktwerten von 1 bis 5 eingeteilt. Je höher der Punktwert ist, desto stärker weicht das Tumorgewebe vom normalen Prostatagewebe ab (Tab. 5).

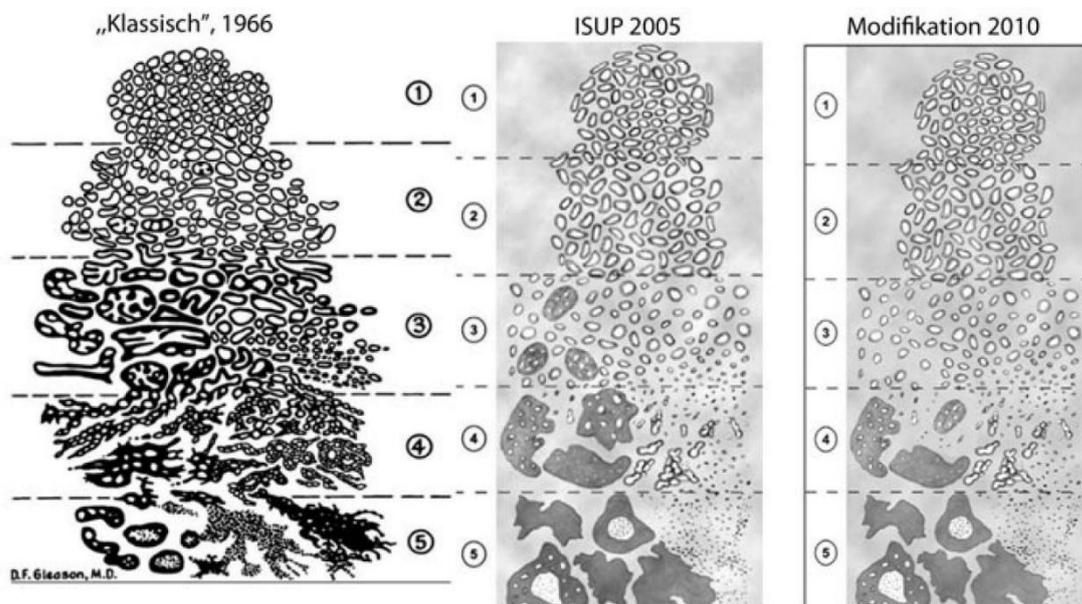


Abb. 1: Entwicklung des Gleason-Scores (Helpap et al. 2016)

Tab. 5: Einteilung der histologischen Wachstumsmuster (Helpap und Egevad 2007)

Gleason Grad (Punkte)	Beschreibung der histologischen Wachstumsmuster
1	Scharf begrenzter Knoten, Drüsen gleichförmig, dicht gepackt und mittelgroß
2	Nicht ganz scharf begrenzter Knoten, Drüsen lockerer und ungleichmäßiger
3	Unscharfer Knoten, Drüsen klein und ungleichmäßig, evtl. kleine solide Bezirke
4	Tumorbereich unscharf, Drüsen meist ohne Innenraum, verschmolzene Drüsen, solide Bezirke
5	Tumorbereich unscharf, keine klaren Drüsen, solide Bezirke, weitere Veränderungen

In Prostatakarzinomen liegen oft mehrere unterschiedliche Wachstumsmuster nebeneinander vor. Diese werden in ein vorherrschendes primäres und ein sekundäres Muster unterteilt. Für die Bildung des Gleason-Scores werden die Punktwerte der beiden Wachstumsmuster addiert. Wenn nur ein Wachstumsmuster vorliegt, wird der Punktwert verdoppelt. Entsprechend sind Summen zwischen 2 (1+1) und 10 (5+5) möglich. Das Karzinom mit der höchsten Differenzierung und geringsten Malignität weist den niedrigsten Grad 2 auf. Umgekehrt hat das am niedrigsten differenzierte Karzinom mit der höchsten Malignität den Grad 10 (Helpap 1989). Bei einem Gleason-Score von 7 ist je nach dem vorherrschenden Wachstumsmuster zwischen 7a (3+4) mit mittlerer Prognose und 7b (4+3) mit ungünstigerer Prognose zu unterscheiden (Helpap et al. 2016) (Tab. 6).

Tab. 6: Einteilung des Prostatakarzinoms (PCa) nach Gleason-Score  
(zusammengestellt nach Helpap et al. 2016 und Wittekind 2017)

Gleason-Score	WHO-Gruppe	Prostatakarzinom (PCa)	Prognose
2-5 ( $\leq 3+3$ )	1	low grade (anterozentral) inzidental bei TURP (hoch differenziert)	günstig
6 (3+3)		low grade (Biopsie, peripher)	
7a (3+4)	2	intermediate grade (mäßig differenziert)	mittel
7b (4+3)	3	high grade (mäßig bis wenig differenziert)	
8 (4+4)	4	high grade (wenig differenziert bis undifferenziert)	ungünstig
9-10 (4+5, 5+4, 5+5)	5		

### 1.3.4 Stadieneinteilung nach UICC

Zur Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms wird die TNM-Klassifikation herangezogen (Tab. 7).

Tab. 7: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms (Wittekind 2017)

Stadium	T	N	M
I	T1, T2a	N0	M0
II	T2b, T2c	N0	M0
III	T3, T4	N0	M0
IV	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

## 1.4 Früherkennung und Diagnostik

Eine kurative Therapie des Prostatakarzinoms ist nur im organbegrenzten Stadium möglich. Da das Prostatakarzinom üblicherweise sehr langsam wächst, profitieren überwiegend Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10–15 Jahren von einer kurativen Therapie. Das Ziel der Früherkennung liegt folglich darin, organbegrenzte aggressive Tumoren bei asymptomatischen Männern mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren zu erkennen (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

Ein allgemeines Screening zur Detektion von Prostatakarzinomen wird derzeit nicht empfohlen, da bisher kein positiver Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden konnte. Insbesondere muss mit Frühdiagnosen und möglichen Übertherapien gerechnet werden (Mottet et al. 2017). Dennoch besteht Konsens darin, dass Männer über die Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels PSA-Test und digital-rektaler Untersuchung (DRU) informiert werden sollten.

### 1.4.1 Prostataspezifisches Antigen

Das prostataspezifische Antigen (PSA) stellt den derzeit wichtigsten Tumormarker für das Prostatakarzinom dar. Das PSA gelangt nach Umbau oder Zerstörung der mikroskopischen Struktur des Prostatagewebes vermehrt ins Blut. Dies geschieht vor allem bei Prostatakarzinomen, aber auch bei gutartigen Erkrankungen wie einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder Prostatitis. Erhöhte PSA-Werte sind damit organspezifisch, aber nicht tumorspezifisch (Börgermann et al. 2014).

Im Rahmen der Früherkennung sollen nur quantitative PSA-Testverfahren angewandt werden. Die ermittelten Messwerte müssen unter Nennung des benutzten PSA-Messverfahrens und seiner Kalibrierung interpretiert werden. Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden (Börgermann et al. 2014).

PSA ist ein kontinuierlicher Parameter, wobei höhere Werte eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom anzeigen (Mottet et al. 2017). Entsprechend ist die Festlegung des PSA-Grenzwertes problematisch. Je niedriger dieser ist, umso weniger Karzinome werden übersehen, aber umso mehr Gesunde werden unnötigerweise

biopsiert. Andererseits lässt sich ein Prostatakarzinom umso eher kurativ behandeln, je niedriger der PSA-Wert bei der Diagnosestellung ist. Meistens wird ein Grenzwert von 4 ng/ml empfohlen (Börgermann et al. 2014).

Das Untersuchungsintervall sollte sich nach der Höhe der PSA-Werte richten. Für Männer ab einem Alter von 45 Jahren und einer Lebenserwartung über 10 Jahre gilt: PSA < 1 ng/ml alle 4 Jahre, PSA < 2 ng/ml alle 2 Jahre und PSA > 2 ng/ml jedes Jahr (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

### **1.4.2 Digital-rektale Untersuchung**

Die digital-rektale Untersuchung (DRU) der Prostata ist ein kostengünstiges Untersuchungsverfahren zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Die DRU weist nur eine geringe Sensitivität, aber dafür eine relativ hohe Spezifität in der Erkennung auf. Aufgrund der geringen Detektionsrate ist die DRU als alleinige Untersuchung zur Früherkennung nicht ausreichend (Börgermann et al. 2014; Leitlinienprogramm Onkologie 2018; Solyanik et al. 2017).

### **1.4.3 Transrektaler Ultraschall**

Die Untersuchung mittels transrektalem Ultraschalls (TRUS) ist im Vergleich zur DRU aufwendiger und kostenintensiver. Dennoch sind Sensitivität und Spezifität der Methode unbefriedigend, sodass deren Einsatz zur Früherkennung des Prostatakarzinoms nicht sinnvoll ist. Die TRUS ist aber zur Bestimmung des Prostatavolumens und der sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie geeignet (Börgermann et al. 2014; Solyanik et al. 2017).

### **1.4.4 Bildgebung**

Die Computertomographie ist für die Früherkennung von Prostatakarzinomen nicht geeignet.

Die multiparametrische MRT (mpMRT) erlaubt in hochauflösender T2-gewichteter (T2w-)Bildgebung eine exakte Darstellung der anatomischen Strukturen. Klinisch signifikante Tumoren können zuverlässig dargestellt werden. Zudem kann eine extrakap-

soläre Ausbreitung des Tumors nachgewiesen oder ausgeschlossen werden (Solyanik et al. 2017).

### 1.4.5 Biopsie

Für die Diagnosesicherung ist eine Biopsie der Prostata erforderlich. Sie ist indiziert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (Wirth und Fröhner 2014):

- Kontrollierter PSA Wert von  $\geq 4$  ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren,
- karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung oder
- auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens).

Vor der Entscheidung zur Biopsie soll der Patient über den potenziellen Nutzen, die Risiken und die Konsequenzen einer Prostatabiopsie aufgeklärt werden (Börgermann et al. 2014). Diese erfolgt unter transrektal-sonographischer (TRUS) Kontrolle. Palpatorisch auffällige Areale können zusätzlich gezielt biopsiert werden. In der Regel werden 10–12 Gewebezylinder entnommen (Börgermann et al. 2014; Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Durch gezielte Biopsien mithilfe der mpMRT konnte die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome im Vergleich zu systematischen Biopsien mit der TRUS verbessert werden (Behrens et al. 2018).

## 1.5 Therapie

Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom kommen als Therapieoptionen die radikale Prostatektomie (RP), die externe oder interstitielle Strahlentherapie sowie eine konservative Therapie infrage. Bei einer konservativen Therapie wird zwischen einer aktiven Überwachung (active surveillance) und einer langfristigen Beobachtung (watchful waiting) unterschieden (Tab. 8). Zusätzlich kann eine hormonelle Behandlung erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie 2018; Mandel et al. 2016; Mottet et al. 2017). Die Ziele liegen in der Vermeidung tumorbedingter Todesfälle, der Verhinderung

progressionsbedingter Komplikationen sowie im Erhalt der Lebensqualität durch die Vermeidung therapiebedingter Funktionseinschränkungen (Wirth und Fröhner 2014).

### **1.5.1 Aktive Überwachung (active surveillance)**

Patienten mit niedrigmalignen und kleinvolumigen Tumoren kommen für eine aktive Überwachung infrage. Diese ist kurativ ausgerichtet und beinhaltet eine regelmäßige Diagnostik. Hierdurch soll der Zeitpunkt erkannt werden, an dem eine kurative Behandlung noch möglich ist, um so eine Übertherapie zu vermeiden. Diese Therapieform setzt eine sorgfältige Selektion der Patienten voraus, bei denen ein Progress erst spät oder überhaupt nicht zu erwarten ist. Die Patienten müssen aber über die Vor- und Nachteile der aktiven Überwachung aufgeklärt und diese gegeneinander abgewogen werden (Herlemann und Stief 2016; Lellig et al. 2014).

nach der S3-Leitlinie bestehen folgende Einschlusskriterien für die aktive Überwachung (Leitlinienprogramm Onkologie 2018):

- PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml,
- Gleason-Score  $\leq 6$ ,
- cT1- und cT2a-Stadium,
- Tumorbefall in  $\leq 2$  Stanzen bei Entnahme von 10–12 Stanzen,
- $\leq 50$  % Tumorbefall pro Stanze.

Notwendig sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen um eine Tumorprogression frühzeitig zu erkennen und notfalls eine definitive Therapie rechtzeitig einleiten zu können (Herlemann und Stief 2016). Hierzu finden sich folgende Empfehlungen (Leitlinienprogramm Onkologie 2018):

- Digital-rektale Untersuchung (DRU): Im 1. bis 2. Jahr 3-monatlich; danach alle 6 Monate, wenn der PSA-Wert stabil bleibt.
- Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA): Im 1. bis 2. Jahr 3-monatlich; danach alle 6 Monate, wenn der PSA-Wert stabil bleibt.
- Re-Biopsie der Prostata: Nach 6 Monaten; anschließend im 1. bis 3. Jahr alle 12–18 Monate; danach bei stabilem Befund alle 3 Jahre.

Der Vorteil der aktiven Überwachung liegt darin, eine Übertherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit geringem Risiko und die damit verbundenen Nebenwirkungen zu vermeiden (Lellig et al. 2014; Spek et al. 2015). Zudem führt eine zeitliche Verzögerung der RP um bis zu 3,9 Jahre bei Patienten mit geringem Risiko nicht zu einer Verschlechterung der Prognose (Berg et al. 2015; Holmström et al. 2010; van den Bergh et al. 2010). Auch werden die mit der RP oft eingehenden Funktionseinschränkungen und der damit einhergehende Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität vermieden (Jeldres et al. 2015).

### 1.5.2 Langfristige Beobachtung (watchful waiting)

Die langfristige Beobachtung ist sinnvoll für Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung unter 10 Jahre. Es erfolgt zunächst keine Therapie, aber es werden bei symptomatischem oder raschem Progress oder auch wenn der Patient es wünscht, palliative Maßnahmen durchgeführt (Herden et al. 2016). Diese langfristige Beobachtung kommt bei älteren Männern ab etwa 80 Jahre oder bei signifikanten Begleiterkrankungen infrage. Palliative Maßnahmen wie z. B. eine Androgenentzugstherapie werden erst dann eingeleitet, wenn der Patient klinisch symptomatisch wird (Herlemann und Stief 2016).

Tab. 8: Unterschiede zwischen einer aktiven Überwachung (active surveillance) und einer langfristigen Beobachtung (watchful waiting) (Mottet et al. 2017)

	<b>Aktive Überwachung</b>	<b>Langfristige Beobachtung</b>
Behandlungsabsicht	kurativ	palliativ
Follow-up	vordefinierter Zeitplan	patientenspezifisch
Methoden	DRU, PSA, Rebiopsie, mpMRI	nicht vordefiniert
Lebenserwartung	> 10 Jahre	< 10 Jahre
Ziel	Minimierung der behandlungsbedingten Toxizität, ohne Beeinträchtigen des Überlebens	Minimierung der behandlungsbedingten Toxizität
Patienten	Nur für Patienten mit niedrigem Risiko	Kann für Patienten in allen Stadien gelten

### 1.5.3 Prostatektomie

Die RP gilt als Standardtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Das Ziel liegt in der kompletten Entfernung der Prostata mit histologisch tumorfreien Resektionsrändern bei gleichzeitigem Erhalt der Harnkontinenz und Erektionsfähigkeit. Der Eingriff kann über einen retropubischen, perinealen, oder einen (trans- oder extraperitonealen) laparoskopischen oder robotisch-assistierten Zugang vorgenommen werden. Das Überleben ist gegenüber einer langfristige Beobachtung verlängert (Wirth und Fröhner 2014; Leitlinienprogramm Onkologie 2018; Mottet et al. 2017). Typische perioperative Komplikationen sind größere Blutungen (1–11,5 %), Rektumverletzungen (0–5,4 %), tiefe Venenthrombosen (0–8,3 %) und Lungenembolien (0,8–7,7 %). Spätere Komplikationen sind unter anderem Lymphozelenbildung (1–3 %), Anastomosenstenosen (0,5–14,6 %), Harnleiterobstruktion (0–0,7 %), Harnröhrenstriktur (2–9 %) sowie Harninkontinenz und erektile Impotenz (Wirth und Fröhner 2014). Um die häufigen Probleme Inkontinenz, Miktionsbeschwerden sowie Impotenz zu vermindern, wurde die nervschonende RP entwickelt (Mandel et al. 2016).

### 1.5.4 Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom eine primäre Therapieoption. Die Dosis kann erhöht werden, um eine bessere Tumorkontrolle zu erreichen. Allerdings wird dadurch auch das Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität erhöht (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

Der Vorteil der externen Strahlentherapie liegt im Verzicht auf eine Narkose. Nebenwirkungen wie Harninkontinenz und erektile Dysfunktion sind relativ selten, vergleichbar mit der nerverhaltenden radikalen Prostatektomie (Wirth und Fröhner 2014).

#### Adjuvante Radiotherapie

Eine adjuvante Radiotherapie (aRT) ist definiert als Strahlentherapie nach RP bei Vorliegen von Risikofaktoren, aber erreichtem PSA-Nullbereich ( $<0,2$  ng/ml) nach der Operation. Hierbei wird nach der RP bis zu 4 Monate lang eine perkutane Bestrahlung mit 60–64 Gy durchgeführt. Die Bestrahlung beginnt nach ausreichender Wundheilung

mindestens 6 Wochen nach der RP. Bei einem Teil der Patienten kann es zu Nebenwirkungen an umliegenden Geweben kommen, wobei Blase, Harnröhre oder Darm betroffen sind (Bartkowiak et al. 2015).

Als Risikofaktoren, bei denen eine aRT empfohlen werden kann, gelten eine nicht organ-beschränkter (pT3) Erkrankung mit positivem chirurgischem Rand (R1) und/oder Lymphknotenbefall (N1), um ein Tumorrezidiv zu verhindern (American Urological Association 2017; Carroll und Mohler 2018; Mottet et al. 2017). Die Option einer aRT besteht beim lokal fortgeschrittenen Tumor mit negativem Absetzungsrand, beim lokal begrenzten Tumor mit positivem Absetzungsrand sowie beim PSA-Rezidiv (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Idealerweise wird die Empfehlung zur aRT individuell durch eine interdisziplinäre Bewertung unter Einbeziehung von Onkologen, Urologen und Pathologen auf der Grundlage der Patienten- und Krankheitseigenschaften diskutiert. Der zentrale Punkt der Diskussion dreht sich darum, ob der Patient voraussichtlich von einer unmittelbaren aRT profitieren könnte. Wenn dies nicht der Fall ist, könnte eine unnötige Bestrahlung mit den damit verbundenen Nebenwirkungen sowie gesundheitsökonomische Kosten vermieden werden (Finazzi und Zimmermann 2018; Gandaglia et al. 2015).

Drei randomisierte, kontrollierte Studien befassen sich mit der Rolle der aRT nach RP, und zwar SWOG Trial 8794 (Thompson et al. 2006), EORTC Trial 22911 (Bolla et al. 2005) und ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial (Wiegel et al. 2009). Sie zeigten jedoch kontroverse Ergebnisse für das onkologische Langzeitergebnis. Im SWOG Trial 8794 wurde bei der aRT im Vergleich zur Beobachtung ein signifikant höheres metastasenfreies Überleben (MFS) und gesamtes Überleben (OS) festgestellt (Thompson et al. 2009). Im EORTC Trial 22911 zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich progressionsfreies Überleben (PFS) und OS, wohl aber beim biochemischen rezidivfreien Überleben (bRFS) (Bolla et al. 2012). Schließlich wurde im ARO 96-02 Trial zwar beim PFS ein signifikanter Unterschied gefunden, nicht aber beim MFS und OS (Wiegel et al. 2014) (Tab. 9).

Tab. 9: Zusammenfassung der randomisierten, kontrollierten Studien zum Vergleich aRT vs. Beobachtung

	<b>SWOG Trial 8794 (Thompson et al. 2009)</b>	<b>EORTC Trial 22911 (Bolla et al. 2012)</b>	<b>ARO 96-02 Trial (Wiegel et al. 2009)</b>
Anzahl der Patienten	214 vs. 211	502 vs. 503	193 vs. 192
TNM-Klassifikation	pT3N0M0	pT2–3N0M0R0–1	pT2–4N0
10-Jahres- biochemisches rezidivfreies Überleben (bRFS)		60,6 % vs. 55,7 % p<0,0001	
5-Jahres-PFS		70,3 % vs. 64,8 % p=0,054	56 % vs. 35 % p<0,0001
10-Jahres-MFS	71 % vs. 61 % p=0,016		82 % vs. 85 % p=0,53
10-Jahres-OS	74 % vs. 66 % p=0,023	76,9 % vs. 80,7 % p=0,20	82 % vs. 86 % p=0,59

In allen drei Studien wurden zum Teil Patienten mit günstigen Krankheitseigenschaften eingeschlossen, wie z. B. organbeschränkte Krankheit (pT2) und negative operative Ränder (R0). Darüber hinaus wurden Patienten mit Lymphknotenbefall ausgeschlossen. Subanalysen belegen jedoch eine positive Wirkung der aRT, insbesondere bei positiven operativen Rändern (van der Kwast et al. 2007). Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse der drei Studien ergab nach aRT eine signifikante Erhöhung des metastasenfreien Überlebens nach zehn Jahren. Das biochemisch progressionsfreie, klinisch progressionsfreie und hormonfreie Überleben wurden ebenfalls verbessert (Shaikh et al. 2018).

Zusätzlich zeigten zwei retrospektive Studien einen positiven Einfluss der aRT bei Lymphknoten-positiven Patienten (Abdollah et al. 2014; Tilki et al. 2017). In einer Metaanalyse wurden zwei Kontrollstudien und 16 retrospektive Studien zum Vergleich der aRT mit der Salvage-Radiotherapie (sRT) ausgewertet. Das 5-Jahre biochemisches rezidivfreies Überleben (bRFS) war für aRT länger als für sRT (Hazard Ratio HR: 0,37; p<0,0001). Das Gesamtüberleben (OS) war für aRT ebenfalls besser (RR: 0,53; p<0,0001), ebenso das krankheitsfreie Überleben (DFS) (RR: 0,53; p<0,0001) (Chen et

al. 2014). Auch nach einer Cochrane-Übersicht verbessert eine aRT nach RP langfristig das Gesamtüberleben und verringert das Risiko für Fernmetastasen. Nach 5 und 10 Jahren wird die lokale Tumorkontrolle verbessert und das Risiko eines biochemischen Rezidivs vermindert (Daly et al. 2011).

#### Salvage-Radiotherapie

Eine Salvage-Radiotherapie (sRT) wird bei einem biochemischen Rezidiv, also einem persistierendem oder aus dem Nullbereich ansteigendem PSA, durchgeführt.

### **1.5.5 Androgenentzugstherapie**

Androgene haben einen starken Einfluss auf die Progression des Prostatakarzinoms (Bostwick et al. 2004). Hieraus leiten sich Therapien ab, bei denen der Androgenspiegel gesenkt (Androgenentzugstherapie) und/oder die Androgenwirkung blockiert wird (Heß et al. 2014; Hakenberg 2014):

- Hormonablation: Senkung der Testosteronspiegel im Blut in den Kastrationsbereich (medikamentöse oder chirurgische Kastration),
- Blockade der Androgenrezeptoren (Antiandrogene),
- Kombination aus beiden Verfahren (maximale Androgenblockade).

Eine antiandrogene Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression sollte nur unter folgenden Voraussetzungen eingesetzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2018):

- PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate,
- symptomatische lokale Progression und
- nachgewiesene Fernmetastasierung.

Der Nutzen einer neoadjuvanten Androgenentzugstherapie ist nur für die externe Strahlentherapie hinreichend belegt. Nach radikaler Prostatektomie kann sie im Falle positiver Lymphknoten in Erwägung gezogen werden (Wirth und Fröhner 2014).

## 1.6 Zielsetzung

In der Martini-Klinik werden die Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie (aRT) durch ein interdisziplinäres Tumorboard aus urologischen Operateuren, Strahlentherapeuten, Onkologen und Pathologen gegeben, welche den Patienten sowohl mündlich als auch schriftlich mitgeteilt werden.

Bisher liegen jedoch keine Daten zu der Rate der Empfehlungsumsetzungen und des davon abhängigen weiteren Krankheitsverlaufs vor. Deshalb soll in der vorliegenden Studie untersucht werden, ob das Outcome bei den Patienten, die der Empfehlung einer aRT gefolgt sind, tatsächlich besser ist im Vergleich zu den Patienten, die eine aRT ablehnten. Basierend auf den Leitlinienempfehlungen ist im Falle der Durchführung einer aRT ein verbesserter Krankheitsverlauf zu erwarten. Überprüft werden sollte dies anhand des biochemischen rezidivfreien Überlebens (bRFS), metastasenfrem Überlebens (MFS), krebsspezifisches Überlebens (CSS) und gesamten Überlebens (OS).

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Die vorliegende retrospektive Studie wurde in der Martini-Klinik, Prostatakarzinomzentrum der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, durchgeführt. Es erfolgte eine Auswertung von insgesamt 2.727 konsekutiven Patienten mit klinisch lokalisiertem PCa, welche zwischen 2006 und 2015 eine radikale Prostatektomie (RP) erhielten. Bei allen Patienten lag ein organüberschreitender Tumor (pT3a/pT3b) mit entweder positivem chirurgischem Rand (R1) und/oder Lymphknotenbefall (N1) vor.

Von den 2.727 Patienten wurden 235 aufgrund fehlender Daten zum Follow-up (n=134) oder einem Follow-up von weniger als 6 Monaten (n=101) ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden 355 Patienten aufgrund fehlender Daten zum Status der chirurgischen Ränder oder eines nicht ausgeprägten chirurgischen Rand-Status ausgeschlossen. Patienten ohne Lymphknotendissektion (NX) wurden wie zuvor beschrieben als N0-Patienten behandelt (Song et al. 2017).

Bei allen Patienten wurde die Empfehlung für eine aRT individuell durch ein interdisziplinäres Tumorboard mit Strahlentherapeuten, Urologen und Pathologen besprochen, die auf den Patienten- und Krankheitsmerkmalen beruhten. Hierbei wurden das Alter, die Länge und der Gleason-Grad des positiven Absetzungsrandes, sowie die Anzahl und Größe der Lymphknotenmetastasen berücksichtigt. In allen Fällen wurden Entlassungsbriefe mit der Empfehlung an den überweisenden Urologen sowie an den Patienten gesendet. Darüber hinaus wurden alle Patienten persönlich informiert, um die Gründe für die individuelle Entscheidung zu erläutern.

Patienten mit einer Empfehlung zur Beobachtung (n=650), zur alleinigen Androgenentzugstherapie (n=63) oder mit nicht verfügbarer Empfehlung (n=25) wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden Patienten mit persistierendem PSA nach der Operation ausgeschlossen (n=293). In die Analyse wurden damit 1.106 Patienten mit einer Empfehlung zur aRT eingeschlossen (Tab. 10).

Tab. 10: Ausgeschlossene Patienten

<b>Gründe für Ausschluss von Patienten</b>	<b>Anzahl der ausgeschlossenen Patienten</b>	<b>Kohorte nach ausgeschlossenen Patienten</b>
		2727
fehlende Daten zum Follow-up	134	2593
Follow-up < 6 Monate	101	2492
fehlende Daten zu chirurgischen Rändern	355	2137
Empfehlung zur Beobachtung	650	1487
Empfehlung nur zur Androgenentzugstherapie	63	1424
nicht verfügbare Empfehlung	25	1399
persistierender PSA	293	1106

## 2.2 Erhebung der Daten

Die Studie wurde vom institutionseigenen Studyboard genehmigt. In Übereinstimmung mit den Richtlinien des Bundes und der Institutionen unterzeichneten alle Männer vor Studienbeginn ein genehmigungspflichtiges, protokollspezifisches Einwilligungsförmular, das von einer institutionellen Überprüfungsbehörde genehmigt wurde. Dies ermöglicht die Sammlung von verschlüsselten Patientendaten, die prospektiv in eine sichere, kennwortgeschützte Datenbank (FileMaker Pro 10; FileMaker, Inc., Santa Clara, CA, USA) eingegeben wurden. Für das Follow-up wurden jährlich Fragebögen und Todesberichte des nationalen Krebsregisters verwendet.

## 2.3 Endpunkte der Studie

Ein postoperativer PSA-Spiegel von  $\geq 0,2$  ng / ml wurde als biochemisches Rezidiv (BCR) definiert.

Die Befolgung unserer interdisziplinären Empfehlung für die aRT wurde als compliant definiert, wenn Patienten eine aRT erhielten, und als nicht-compliant, wenn Patienten keine oder eine sRT erhielten.

## 2.4 Behandlung der Patienten

Alle chirurgischen Eingriffe wurden mit einer Standardtechnik durchgeführt (Budäus et al. 2009; Patel et al. 2009; Schlomm et al. 2011). Bei der aRT erfolgte die Bestrahlung der Prostataloge, bei histologischer Beteiligung der Samenblasen und/oder pelvinen Lymphknoten wurden zusätzlich Samenblasenloge bzw. pelvine Lymphabflusswege bestrahlt. Es wurde üblicherweise eine dreidimensional-konformale RT oder Intensitätsmodulierte RT verwendet. Gesamtdosen von 50 Gy wurden für das Becken und 60–70 Gy für die Prostata- und Samenblasenloge mit fraktionierten Dosen von 1,8–2,0 Gy verwendet (Tilki et al. 2017). Die aRT wurde als Sekundärtherapie vor einem BCR und bis zu 6 Monate nach RP definiert. Die sRT wurde als Sekundärtherapie bei einem PSA  $\geq 0,2$  ng/ml oder im Falle einer Initialisierung der RT 6 Monate nach RP definiert (Adam et al. 2017).

## 2.5 Nachbeobachtung

Das Follow-up der Patienten bestand aus periodischen PSA-Tests und postoperativen bildgebenden Untersuchungen, die entsprechend dem PSA-Level und weiteren Symptomen gemäß dem überweisenden Urologen durchgeführt wurden (Fröhner et al. 2014). Das BCR wurde als PSA  $\geq 0,2$  ng/ml nach RP oder nach RP mit aRT definiert. Das Metastasen-freie Überleben (MFS) lag definitionsgemäß vor, wenn in weiteren bildgebenden Untersuchungen kein radiologisches Anzeichen für Metastasen gefunden wurde. Bei der krebsspezifischen Mortalität (cancer-specific mortality, CSM) ist der Tod auf das PCa zurückzuführen. Die Gesamtmortalität (overall mortality, OM) wurde als Tod jeglicher Ursache definiert. Die Nachbeobachtungszeit wurde als Zeit (Monate) zwischen Operation und BCR, Auftreten von Metastasen, CSM oder OM nach RT oder letztem Follow-up definiert.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung umfasst eine deskriptive Statistik sowie Cox-Regressionsmodelle zur Beurteilung des Einflusses der Strahlentherapie auf biochemische Rezidivfreiheit, Metastasenfreiheit und karzinomspezifisches Überleben.

Zu den deskriptiven Statistiken gehörten Häufigkeiten und Proportionen für kategoriale Variablen. Für kontinuierlich codierte Variablen wurden Mittelwerte, Mediane und Spannweiten angegeben. Das Chi-Quadrat testete die statistische Signifikanz in Verhältnisunterschieden. Der t-Test und der Kruskal-Wallis-Test untersuchten die statistische Signifikanz der Mittelwerte und Medianunterschiede.

Die statistischen Auswertungen erfolgten für die Gesamtkohorte sowie für drei Subgruppen: Patienten mit den pathologischen Stadien pT3R1N0, pT3R0N1 und pT3R1N1. Dabei wurde jeweils ein Vergleich der complianten Patienten, die unserer Empfehlung gefolgt sind, mit den nicht-complianten Patienten vorgenommen.

In Kaplan-Meier-Kurven wurden das biochemische rezidivfreie Überleben (bRFS), metastasenfrees Überleben (MFS), krebsspezifisches Überleben (CSS) und gesamtes Überleben (OS) der beiden Gruppen dargestellt. Mit univariablen und multivariablen Cox-Regressionsmodellen wurde die Beziehung zwischen den onkologischen Ergebnissen (BCR, Auftreten von Metastasen, CSM und OM) und der Compliance getestet. Es wurde eine Anpassung für das pT-, pN-Stadium, pathologischer Gleason Score sowie den Status der chirurgischen Ränder vorgenommen.

Für alle statistischen Analysen wurde R software environment for statistical computing and graphics (Version 3.4.3) verwendet. Alle Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Merkmale der Patienten zum Zeitpunkt der Empfehlung

Die in der Studie ausgewerteten radikalen Prostatektomien (RP) wurden im Zeitraum von 2006 bis 2015 durchgeführt. Eingeschlossen wurden in dieser Arbeit nur solche Patienten, welche in der finalen Pathologie einen organüberschreitenden Tumor (pT3a/pT3b) mit entweder positivem chirurgischem Rand (R1) und/oder Lymphknotenbefall (N1) aufwiesen (Abb. 2). Die steigende Fallzahlentwicklung spiegelt sowohl die adverse Stadienmigration als auch die insgesamt angestiegene Anzahl radikaler Prostatektomien wider.

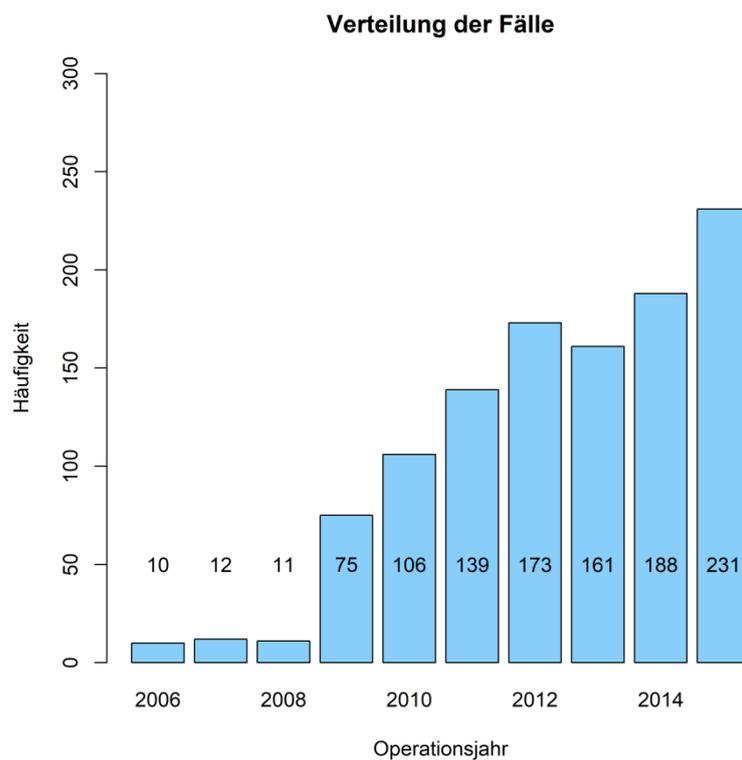


Abb. 2: Entwicklung der jährlich eingeschlossenen Patienten

Das mittlere Alter betrug  $65,1 \pm 0,2$  Jahre (Tab. 11). Der Altersgipfel lag bei den 65–69-Jährigen (Abb. 3). Das Alter der Patienten war nahezu unabhängig vom pathologischen Stadium.

Tab. 11: Alter der Patienten in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium

Alter	Gesamt (n=1106)	pT3R0N1 (n=82)	pT3R1N0/X (n=561)	pT3R1N1 (n=463)
Mittel (Standardfehler)	65,1 (0,2)	63,1 (0,8)	65,3 (0,3)	65,2 (0,3)
Median (Interquartilsabstand)	66 (61-70)	64 (59-68)	66 (61-70)	66 (61-71)

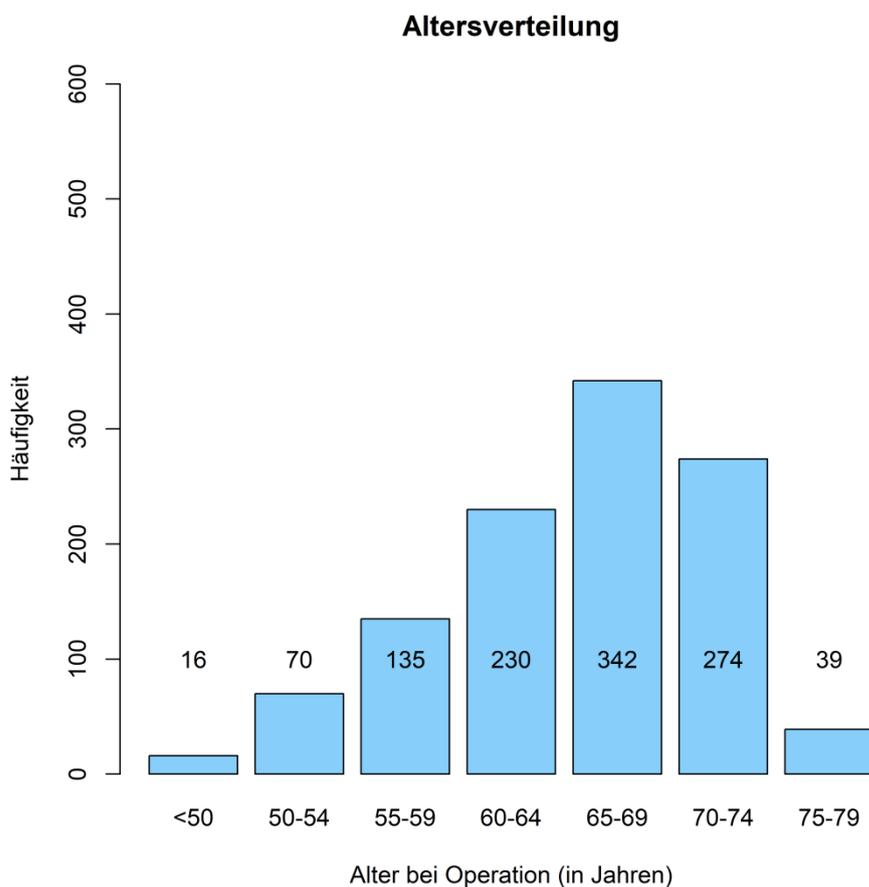


Abb. 3: Altersverteilung der Patienten

Alle Patienten befanden sich im Stadium III oder IV nach UICC. Die Anteile der pathologischen Stadien betragen 7,4 % für pT3R0N1, 50,7 % für pT3R1N0/X und 41,9 % für pT3R1N1 (Abb. 4).

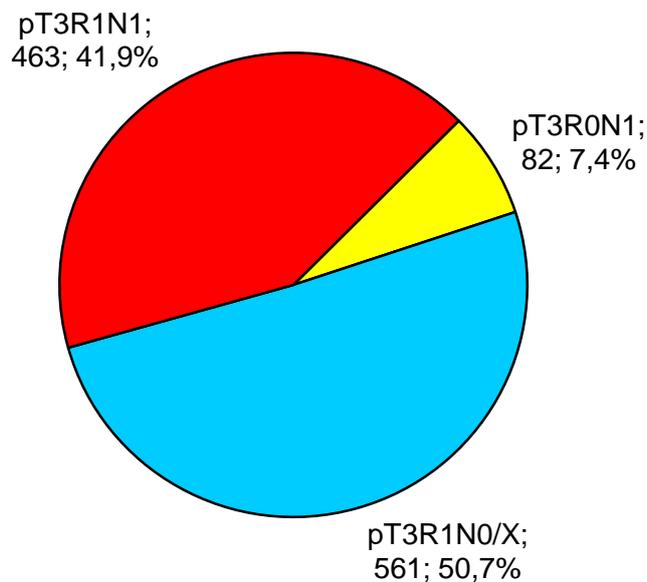


Abb. 4: Verteilung der Stadien

Der präoperative PSA betrug im Mittel  $20,8 \pm 0,83$  ng/ml und im Median 12. Es bestanden signifikante Unterschiede zwischen den pathologischen Stadien (Tab. 12).

Tab. 12: Präoperativer PSA in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium

Präoperativer PSA [ng/ml]	Gesamt (n=1106)	pT3R0N1 (n=82)	pT3R1N0/X (n=561)	pT3R1N1 (n=463)
Mittel (Standardfehler)	20,8 (0,8)	12,6 (1,0)	17,2 (0,9)	26,5 (1,6)
Median (Interquartilsabstand)	12 (7,2-23,2)	9,9 (6,5-16,6)	11 (6,7-19)	14 (8,2-31,4)

Eine neoadjuvante Androgenentzugstherapie erhielten insgesamt 123/1106 Patienten (11,1 %). Der Anteil mit einer neoadjuvanten Androgenentzugstherapie war deutlich höher bei den Patienten im Stadium pT3R0N1 (20,7 %) und niedriger im Stadium pT3R1N0/X (7,0 %) (Abb. 5).

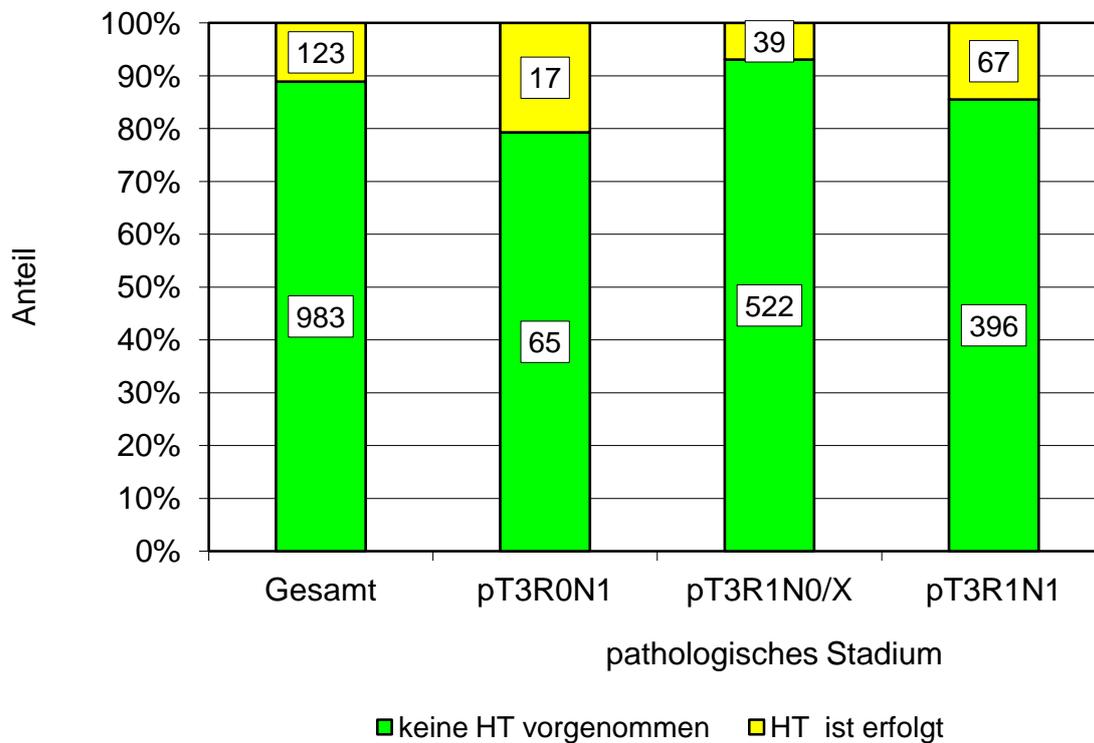


Abb. 5: Durchführung einer neoadjuvanten Androgenentzugstherapie in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium

Insgesamt wurden im Median 16 Lymphknoten während der RP entfernt. Etwas niedriger war die Anzahl bei den Patienten im Stadium pT3R0N1 oder pT3R1N0/X, der Median betrug hier 14 Lymphknoten, und etwas höher im Stadium pT3R1N1, hier lag der Median bei 20 entfernten Lymphknoten (Tab. 13).

Tab. 13: Lymphknotendissektion in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium

Lymphknoten-dissektion	Gesamt (n=1106)	pT3R0N1 (n=82)	pT3R1N0/X (n=561)	pT3R1N1 (n=463)
Median (Interquartilsabstand)	16 (10-24)	14 (9-19)	14 (8-22)	20 (14-28)
Spanne	0-94	2-38	0-87	2-94

Der Gleason-Score der Patienten unterschied sich stark nach dem pathologischen Stadium. Am niedrigsten war dieser bei Patienten im Stadium pT3R1N0/X und am höchsten im Stadium pT3R1N1 (Abb. 6).

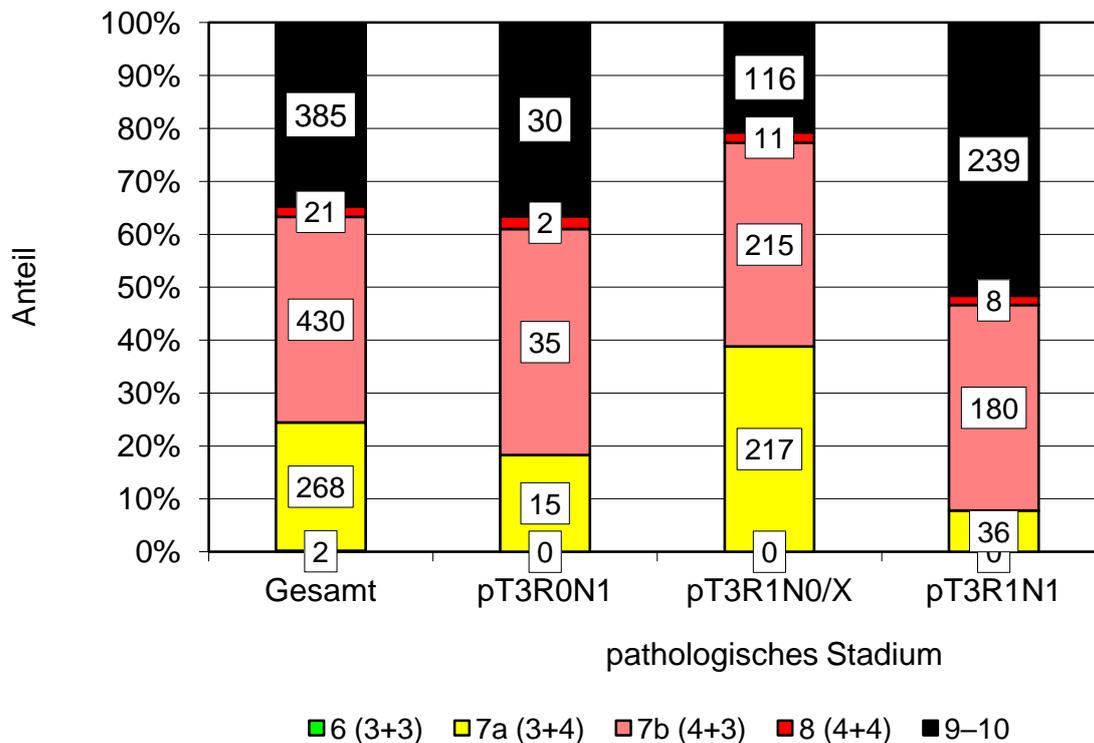


Abb. 6: Gleason-Score in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium

Insgesamt lagen mehr pT3b- als pT3a-Tumore vor. Dabei zeigten sich insbesondere Unterschiede in den jeweiligen Stadien. Während das Verhältnis bei Patienten im Stadium pT3R1N0/X fast ausgeglichen war, dominierten pT3b-Tumore bei Patienten im Stadium pT3R1N1 mit 85,7 % (Tab. 14).

Tab. 14: pT- und pN-Klassifikation in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium

		<b>Gesamt (n=1106)</b>	<b>pT3R0N1 (n=82)</b>	<b>pT3R1N0/X (n=561)</b>	<b>pT3R1N1 (n=463)</b>
pT	pT3a	388 (35,1 %)	30 (36,6 %)	292 (52,0 %)	66 (14,3 %)
	pT3b	718 (64,9 %)	52 (63,4 %)	269 (48,0 %)	397 (85,7 %)
pN	N0	522 (47,2 %)	0 (0 %)	522 (93,0 %)	0 (0 %)
	N1	545 (49,3 %)	82 (100 %)	0 (0 %)	463 (100 %)
	NX	39 (3,5 %)	0 (0 %)	39 (7,0 %)	0 (0 %)

Etwa 9 % aller Patienten erhielten zusätzlich zur RT eine Empfehlung zur HT. Dabei unterscheiden sich die Anteile stark nach dem Stadium. So erhielten nur sehr wenige Patienten (0,9 %) im Stadium pT3R1N0/X eine entsprechende Empfehlung (Tab. 15).

Tab. 15: Therapieempfehlung in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium

<b>Empfehlung zur HT</b>	<b>Gesamt (n=1106)</b>	<b>pT3R0N1 (n=82)</b>	<b>pT3R1N0/X (n=561)</b>	<b>pT3R1N1 (n=463)</b>
RT	1004 (90,8 %)	65 (79,3 %)	556 (99,1 %)	383 (82,7 %)
RT+HT	102 (9,2 %)	17 (20,7 %)	5 (0,9 %)	80 (17,3 %)

### 3.2 Compliance und Behandlung

Insgesamt waren 674 der Patienten (60,9 %) compliant, diese Patienten erhielten eine aRT. 432 Patienten (39,1 %) folgten nicht der Empfehlung zur aRT. Von diesen Patienten erhielten 334 (77,3 %) keine sekundäre RT und 98 (22,7 %) eine sRT mit einem mittleren PSA von 0,4 ng/ml (Interquartilsbereich: 0,2-0,7 ng/ml) vor RT.

Die geringste Compliance wiesen Patienten im Stadium pT3R0N1 auf, hier lag die Compliance nur bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten. Deutlich höher war die Compliance bei den Patienten im Stadium pT3R1N0X (62,4 %) und pT3R1N1 (60,7 %) (Tab. 16).

Tab. 16: Compliance und Therapie in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium

Compliance	Therapie	Gesamt (n=1106)	pT3R0N1 (n=82)	pT3R1N0/X (n=561)	pT3R1N1 (n=463)
ja	aRT	674 (60,9 %)	43 (52,4 %)	350 (62,4 %)	281 (60,7 %)
nein	keine RT	334 (30,2 %)* (77,3 %)**	27 (32,9 %)* (69,2 %)**	160 (28,5 %)* (75,8 %)**	147 (31,7 %)* (80,8 %)**
	sRT	98 (8,9 %)* (22,7 %)**	12 (14,6 %)* (30,8 %)**	51 (9,1 %)* (24,2 %)**	35 (7,6 %)* (19,2 %)**
	keine + sRT	432 (39,1 %)	39 (47,6 %)	211 (37,6 %)	182 (39,3 %)

\* Prozentangabe bezogen auf alle Patienten eines Stadiums.

\*\* Prozentangabe bezogen auf die nicht-complianten Patienten.

### 3.3 Einflussgrößen auf die Compliance

Die complianten Patienten waren im Mittel und im Median um ein Jahr jünger als die nicht-complianten Patienten, dieser Unterschied war signifikant ( $p < 0,01$ ). Entsprechend war bei Patienten unter 70 Jahren der Anteil der complianten Patienten höher als bei älteren Patienten (63,8 % vs. 53,7 %,  $p = 0,002$ ) (Tab. 17).

Tab. 17: Alter in Abhängigkeit von der Compliance

<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Gesamt (n=1106)</b>	<b>compliant (n=674)</b>	<b>nicht-compliant (n=432)</b>
Mittel (Standardfehler)	65,1 (0,2)	64,7 (0,3)	65,7 (0,3)
Median (Interquartilsabstand)	66 (61-70)	66 (60-69)	67 (62-71)
<70 Anzahl (Anteil)		506 (63,8 %)	287 (36,2 %)
≥70 Anzahl (Anteil)		168 (53,7 %)	145 (46,3 %)

Die complianten Patienten wiesen im Mittel und im Median einen signifikant geringeren präoperativen PSA auf ( $p < 0,01$ ) (Tab. 18).

Tab. 18: Präoperativer PSA in Abhängigkeit von der Compliance

<b>PSA [ng/ml]</b>	<b>Gesamt (n=1106)</b>	<b>compliant (n=674)</b>	<b>nicht-compliant (n=432)</b>
Mittel (Standardfehler)	20,8 (0,8)	19,5 (1,0)	22,8 (1,5)
Median (Interquartilsabstand)	12,0 (7,2-23,2)	11,3 (6,8-21,0)	12,5 (7,8-26,0)

Die Anzahl der entnommenen Lymphknoten während der RP unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (Tab. 19).

Tab. 19: Lymphknotendissektion in Abhängigkeit von der Compliance

<b>Lymphknoten- dissektion</b>	<b>Gesamt (n=1106)</b>	<b>compliant (n=674)</b>	<b>nicht-compliant (n=432)</b>
Mittel (Standardfehler)	18,4 (0,4)	18,1 (0,4)	19,0 (0,6)
Median (Interquartilsabstand)	16 (10-24)	17 (10-24)	16 (11-26)

Die Anzahl der positiven Lymphknoten war bei den nicht-complianten Patienten signifikant höher als bei den complianten Patienten (Tab. 20).

Tab. 20: Anzahl der positiven Lymphknoten in Abhängigkeit von der Compliance

Lymphknoten- dissektion	Gesamt (n=1106)	compliant (n=674)	nicht-compliant (n=432)
Mittel (Standardfehler)	1,7 (0,1)	1,4 (0,1)	2,1 (0,2)
Median (Interquartilsabstand)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)

Zwischen dem Gleason-Score und der Compliance der Patienten bestand kein signifikanter Zusammenhang (Abb. 7).

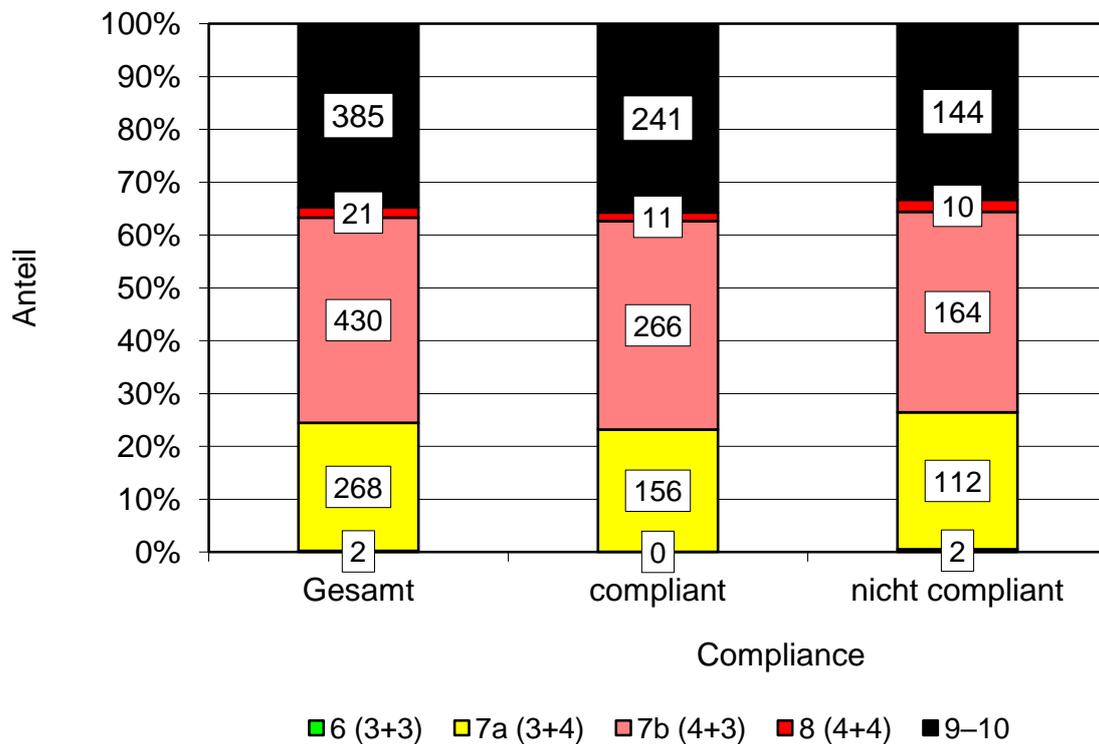


Abb. 7: Gleason-Score in Abhängigkeit von der Compliance

Das T- und das N-Stadium waren unabhängig von der Compliance der Patienten (Tab. 21).

Tab. 21: pT- und pN-Klassifikation in Abhängigkeit von der Compliance

		<b>Gesamt (n=1106, 100 %)</b>	<b>compliant (n=674, 60,9 %)</b>	<b>nicht-compliant (n=432, 39,1 %)</b>
pT	pT3a	388 (35,1 %)	233 (34,6 %)	155 (35,9 %)
	pT3b	718 (64,9 %)	441 (65,4 %)	277 (64,1 %)
pN	N0	522 (47,2 %)	326 (48,4 %)	196 (45,4 %)
	N1	545 (49,3 %)	324 (48,1 %)	221 (51,2 %)
	NX	39 (3,5 %)	24 (3,6 %)	15 (3,5 %)

Etwa 9 % aller Patienten erhielten zusätzlich zur RT eine Empfehlung zur HT. Dabei war der Anteil der nicht-complianten Patienten etwa doppelt so hoch wie bei den complianten Patienten (Tab. 22).

Tab. 22: Therapieempfehlung in Abhängigkeit von der Compliance

<b>Empfehlung zur HT</b>	<b>Gesamt (n=1106, 100 %)</b>	<b>compliant (n=674, 60,9 %)</b>	<b>nicht-compliant (n=432, 39,1 %)</b>
RT	1004 (90,8 %)	628 (93,2 %)	376 (87,0 %)
RT + HT	102 (9,2 %)	46 (6,8 %)	56 (13,0 %)

### 3.4 Überlebensraten

Gemäß den Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtkohorte betrug das mediane biochemische rezidivfreie Überleben (bRFS) nach Stratifizierung zwischen complianten und nicht-complianten Patienten nicht erreicht vs. 40,1 Monate und das 10-Jahre bRFS betrug 58,5 % vs. 25,4 % ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 8).

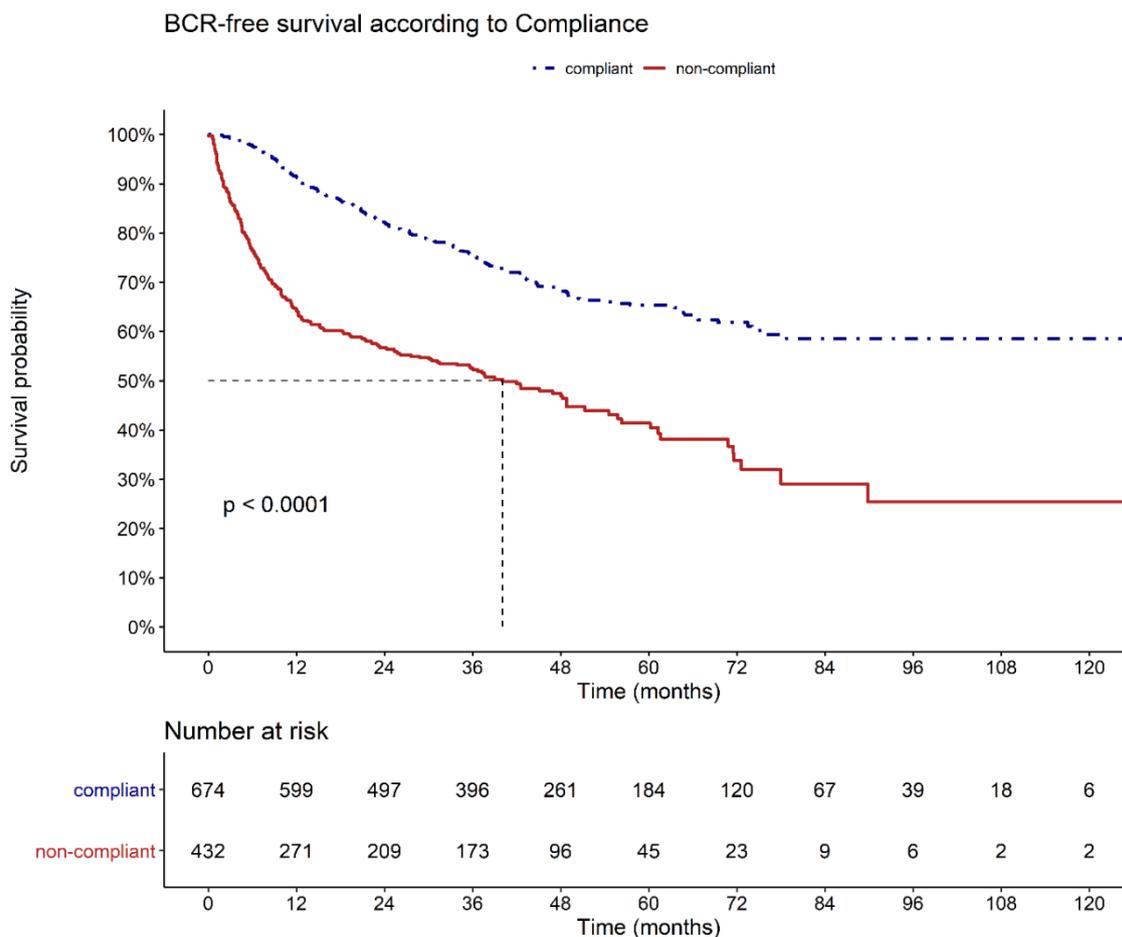


Abb. 8: Kaplan-Meier-Analyse der bRFS-Rate in Abhängigkeit von der Compliance der Patienten

In der Subgruppe der Patienten im Stadium pT3R1N0 nach Stratifizierung des bRFS zwischen complianten und nicht-complianten Patienten betrug das mediane bRFS nicht erreicht vs. 61,3 Monate und das 6-Jahres bRFS 68,6 % vs. 42,1 % ( $p < 0,0001$ ).

In der Subgruppe der Patienten im Stadium pT3R0N1 nach Stratifizierung des bRFS zwischen Patienten mit und ohne Compliance betrug das mediane bRFS nicht erreicht vs. 12,7 Monate und das 8-Jahres bRFS 60,8 % vs. 19,8 % ( $p < 0,001$ ).

In der Subgruppe der Patienten im Stadium pT3R1N1 nach Stratifizierung des bRFS zwischen Patienten mit und ohne Compliance betrug das mediane bRFS nicht erreicht vs. 12,5 Monate und das 6-Jahres bRFS 50,9 % vs. 24,7 % ( $p < 0,001$ ) (Abb. 9).

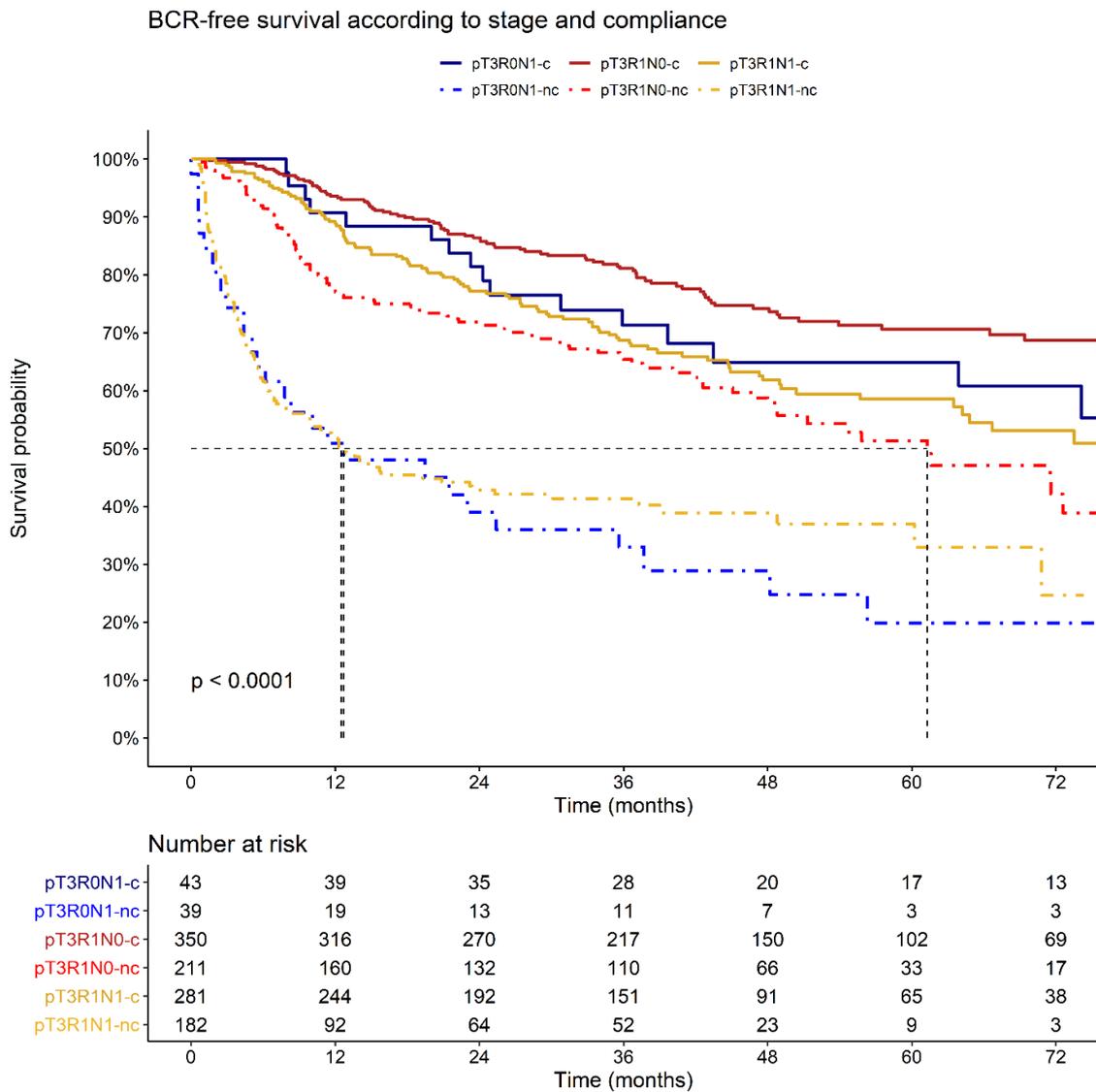


Abb. 9: Kaplan-Meier-Analyse des bRFS in Abhängigkeit von der Compliance der Patienten und dem pathologischen Stadium

Nach der Kaplan-Meier-Analyse der gesamten Kohorte wurde die mediane MFS nach Stratifizierung zwischen complianten und nicht-complianten Patienten nicht erreicht und die 10-Jahres-MFS-Rate betrug 77,4 % vs. 76,0 % ( $p=0,0064$ ) (Abb. 10).

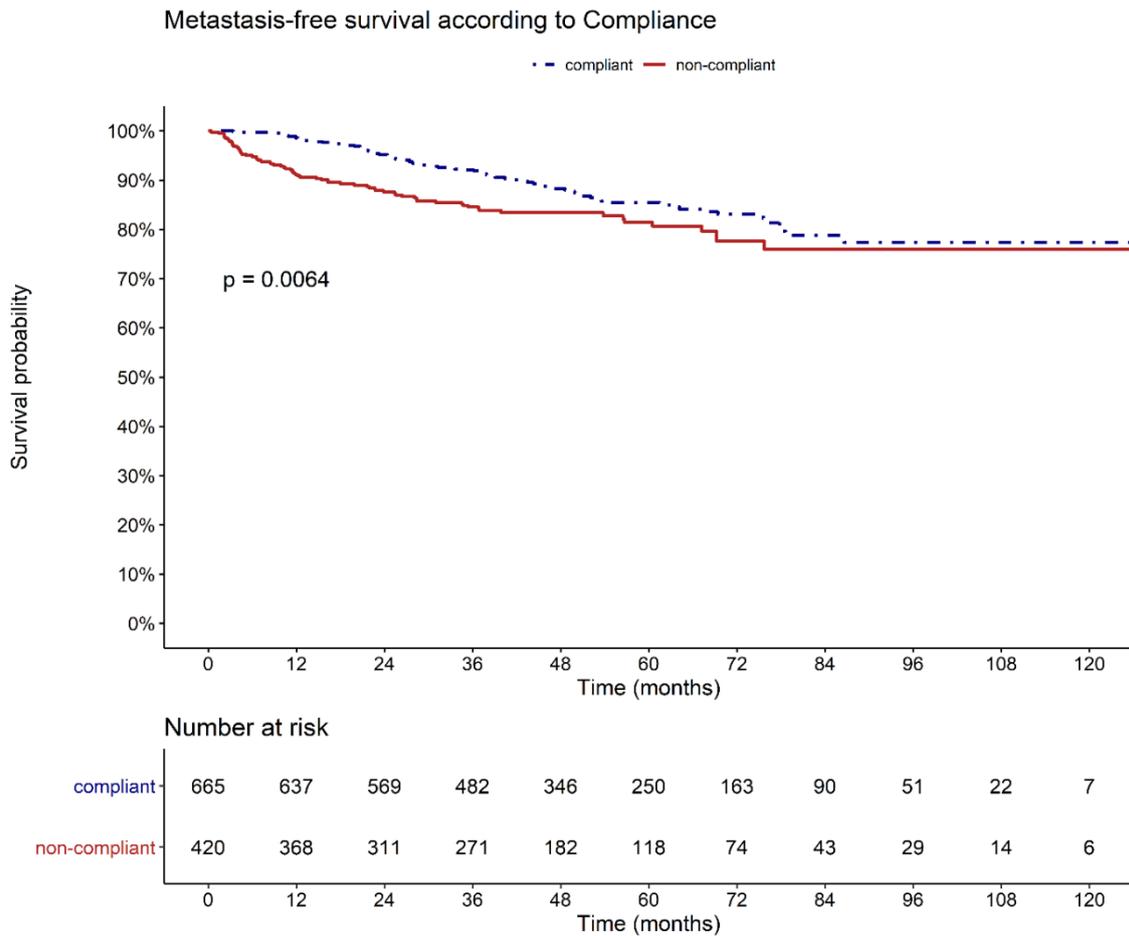


Abb. 10: Kaplan-Meier-Analyse der metastasenfren Überlebensrate (MFS) in Abhängigkeit von der Compliance der Patienten

Nach der Kaplan-Meier-Analyse lagen die CSS-Raten nach Stratifizierung zwischen complianten und nicht-complianten Patienten bei 89,3 % vs. 85,5 % ( $p=0,0065$ ). Das mediane Überleben wurde nicht erreicht (Abb. 11).

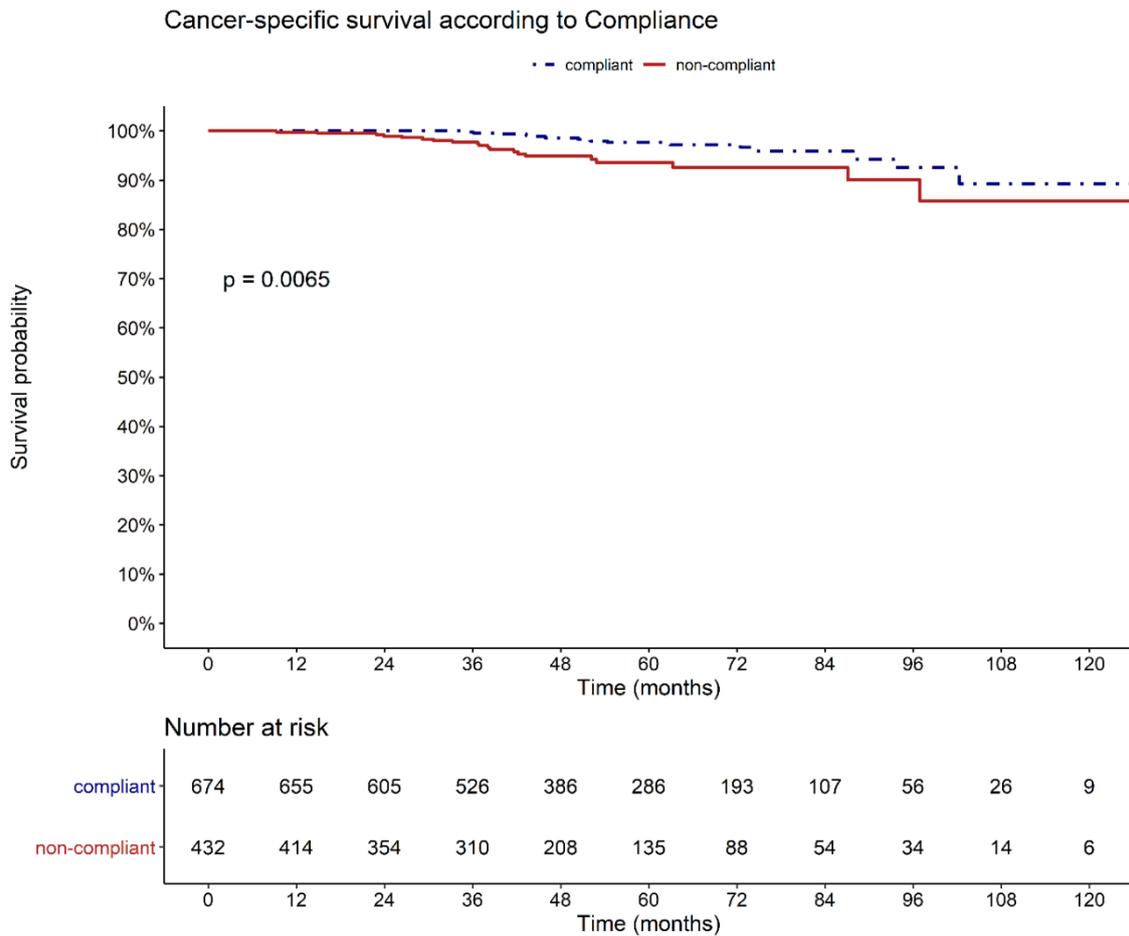


Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse der krebsspezifischen Überlebensrate (CSS) in Abhängigkeit von der Compliance der Patienten

Nach der Kaplan-Meier-Analyse betragen die OS-Raten nach Stratifizierung zwischen complianten und nicht-complianten Patienten nach 10 Jahren 78,4 % vs. 71,8 % ( $p=0,0016$ ). Das mediane Überleben wurde nicht erreicht (Abb. 12).

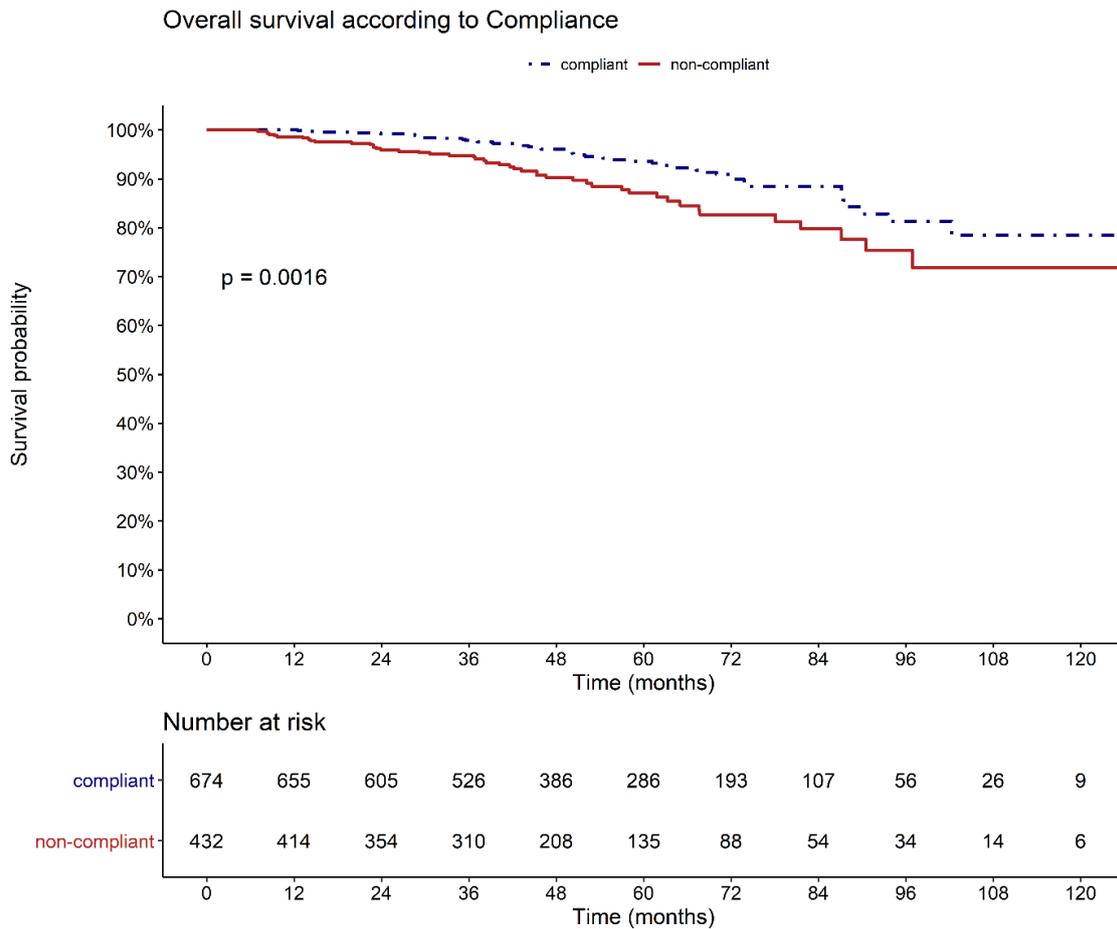


Abb. 12: Kaplan-Meier-Analyse der gesamten Überlebensrate (OS) in Abhängigkeit von der Compliance der Patienten

### 3.5 Multivariable Analysen

In separaten multivariablen Cox-Regressionsmodellen, die BCR, das Auftreten von Metastasen, CSM und OM vorhersagen, war die Nicht-Compliance zur Empfehlung der aRT stets ein unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Risiko von BCR (Hazard ratio [HR]: 2,8), Metastasen (HR: 1,7), CSM (HR: 3,3) und OM (HR: 2,1) innerhalb der Gesamtkohorte. Darüber hinaus erreichte das pT3b-Stadium unabhängigen Prädiktorstatus in multivariablen Regressionsmodellen, die BCR (HR: 1,6) und das Auftreten von Metastasen (HR: 2,2) vorhersagten. Das pN1-Stadium stellte einen unabhängigen Prädiktor in multivariablen Regressionsmodellen dar, die BCR (HR: 1,4), das Auftreten von Metastasen (HR: 1,7), CSM (HR: 2,8) und OM (HR: 1,9) vorhersagten. Der Gleason Grad (GG) repräsentierte einen unabhängigen Prädiktor in multivariablen Regressionsmodellen, die BCR (HR: 1,7), das Auftreten von Metastasen (HR: 2,1), CSM (HR: 4,1) and OM (HR: 2,1) vorhersagen (Tab. 23).

Zudem stellte in multivariablen Cox-Regressionsmodellen, die BCR vorhersagten, die Nicht-Compliance der Empfehlungen einen unabhängigen Prädiktor innerhalb aller Subgruppen dar, nämlich pT3R1N0-Patienten (HR: 2,4), pT3R0N1-Patienten (HR: 4,0) und pT3R1N1-Patienten (HR: 2,8).

Tab. 23: Multivariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage des biochemischen Rezidivs (BCR), des Metastasierungsereignisses (MET), der krebsspezifischen Mortalität (CSM) und der Gesamtmortalität (OM) in Abhängigkeit von der Compliance der Patienten

	<b>Multivariable HR (95 % CI) für BCR</b>	<b>P Wert</b>	<b>Multivariable HR (95 % CI) für MET</b>	<b>P Wert</b>	<b>Multivariable HR (95 % CI) für CSM</b>	<b>P Wert</b>	<b>Multivariable HR (95 % CI) für OM</b>	<b>P Wert</b>
<i>Compliance</i>								
Compliant	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Non-compliant	2,8 (2,3-3,4)	<0,001	1,7 (1,3-2,4)	<0,001	3,3 (1,7-6,7)	<0,001	2,1 (1,4-3,2)	<0,001
<i>Pathological T-stage</i>								
T3a	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
T3b	1,6 (1,2-2,0)	<0,001	2,2 (1,4-3,4)	<0,01	3,2 (0,9-11,4)	0,06	1,2 (0,7-2,0)	0,5
<i>Pathological N-stage</i>								
N0/X	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
N1	1,4 (1,1-1,7)	<0,01	1,7 (1,2-2,5)	<0,01	2,8 (1,2-6,7)	0,02	1,9 (1,2-3,2)	0,01
<i>Surgical margin status</i>								
R0	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
R1	0,8 (0,6-1,1)	0,1	1,1 (0,6-2,0)	0,7	3,0 (0,8-10,8)	0,09	1,5 (0,8-3,0)	0,2
<i>Pathological Gleason Grade</i>								
≤7	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
≥8	1,7 (1,4-2,1)	<0,001	2,1 (1,5-2,9)	<0,001	4,1 (1,8-9,0)	<0,001	2,1 (1,3-3,2)	<0,01

HR=Hazard Ratio, CI=Konfidenzintervall

## 4. Diskussion

### 4.1 Behandlungsoptionen

Die aktuellen Richtlinien geben keine definitive Empfehlung für Patienten nach RP mit nachteiligen pathologischen Merkmalen zum optimalen Zeitpunkt der Sekundärbehandlung. Sie beschreiben vielmehr zwei verschiedene Optionen, die aRT oder frühe sRT (esRT) die den Patienten angeboten werden können (American Urological Association 2017; Carroll und Mohler 2018; Mottet et al. 2017). Bis heute konnte unter Abwägung der onkologischen Ergebnisse in Verbindung mit den Nebenwirkungen, die mit der Therapie einhergehen, nicht eindeutig geklärt werden, welcher der beiden Optionen der Vorzug gegeben werden sollte. Diese Unsicherheit hängt auch mit den inkonsistenten Ergebnissen von drei randomisierten, kontrollierten Studien zusammen, in denen die aRT nach RP mit einer Beobachtung der Patienten und ggf. sRT verglichen wurde (Bolla et al. 2012; Thompson et al. 2006; Wiegel et al. 2009) (siehe Kap. 1.5.4). Es wurde auch bereits eine Reihe von retrospektiven Studien durchgeführt, in denen die aRT mit der esRT im Hinblick auf das Überleben verglichen wurden. Wie noch aus näher ausgeführt wird, sind auch diese Studienergebnisse widersprüchlich und lassen zumindest bei Patienten mit wenigen Risikofaktoren keinen eindeutigen Schluss zu (siehe Kap. 1.5.4).

Allerdings gibt es starke Hinweise darauf, dass Patienten mit Risikofaktoren von einer unmittelbaren aRT profitieren. So wurde in einer retrospektiven Studie untersucht, ob eine Risikostratifikation diejenigen Patienten selektionieren kann, welche von einer adjuvanten Radiotherapie profitieren. Es handelte sich um 512 Patienten nach RP bei Vorliegen von Risikofaktoren ( $\geq$ pT3a, positiver Resektionsrand und/oder Lymphknotenbefall). Neben den etablierten prognostischen Faktoren wurde bei allen Patienten zusätzlich der Decipher-Score bestimmt. Der Decipher-Score ist ein Test zur Abschätzung der Aggressivität eines Prostatakarzinoms auf Grundlage des Expressionsmusters von 22 definierten Genen am Tumorgewebe. Anhand einer multivariablen Analyse (Cox-Regression) wurde aus den Risikofaktoren ein Nomogramm zur Ermittlung des Risikos von Metastasen erstellt. 21,9 % der Patienten erhielten eine aRT. Deren Risiko

für ein klinisches Rezidiv war im Vergleich zu den Patienten mit Beobachtungsstrategie signifikant geringer (4,9 % vs. 17,4 %). Ein Tumorstadium pT3b/pT4b, Gleason-Score  $\geq 8$ , Lymphknotenbefall und ein Decipher-Score  $>0,6$  stellten unabhängige Prädiktoren für ein klinisches Rezidiv dar. Die aRT führte nur in der Subgruppe der Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren zu einer signifikanten Verringerung der 10-Jahres-Rezidivrate von 42 % auf 10,1 %. Die Autoren leiten daraus ab, dass bei einer Therapieentscheidung auf Grundlage des Modells Überbehandlungen vermieden werden können, wobei gleichzeitig diejenigen Risikopatienten ermittelt werden, welche von einer aRT profitieren (Dalela et al. 2017). Dabei wurde aber kritisch angemerkt, dass der Zusatznutzen des Decipher-Scores gegenüber dem rein klinisch-pathologischen Modell relativ gering ist, zumal der Einsatz kostenintensiv ist (Finazzi und Zimmermann 2018).

Obwohl Patienten mit Risikofaktoren mutmaßlich von einer unmittelbaren aRT profitieren, erhält nur eine Minderheit eine entsprechende Therapie (Bolla et al. 2012; Kalbasi et al. 2014; Thompson et al. 2009; Wiegel et al. 2009). In den USA ging der Anteil zwischen 2005 und 2011 sogar von 9,1 % auf 7,3 % zurück (Sineshaw et al. 2015).

Bisher existiert keine Studie, in der der Vergleich zwischen der aRT mit der esRT auf der Grundlage einer individuell diskutierten und interdisziplinär anerkannten Empfehlung vorgenommen wurde. Bei der Empfehlung sollten die detaillierten Krankheitsmerkmale der Patienten berücksichtigt werden. Hierzu zählen das Alter des Patienten, die Länge und der Gleason-Grad des positiven Randes sowie die Anzahl der betroffenen Lymphknoten.

Da Patienten mit Risikofaktoren am ehesten von einer aRT profitieren, beschränken wir uns auf Patienten mit einem sehr hohen Rezidivrisiko (pT3 entweder mit R1 und/oder N1). Diese Patienten mit nicht nachweisbarem postoperativen PSA erhielten alle eine individuelle Empfehlung zur aRT. Diese Empfehlung entspricht auch einer Auswertung der Daten des Victorian Prostate Cancer Registry, wonach vorzugsweise Patienten im pathologischen Tumorstadium pT3a (Odds Ratio OR: 2,64), pT3b (OR: 4,58), positivem chirurgischen Rand (OR: 8,91) und pathologischem Gleason-Grad  $> 7$  (OR: 7,18) eine aRT erhielten (Daniels et al. 2016).

Auf Grundlage der erhobenen Daten werden die Einhaltung unserer Empfehlung sowie die verschiedenen onkologischen Ergebnisse (bRFS, MFS, CSS und OS) bewertet.

## 4.2 Compliance und Behandlung

Unsere Auswertung ergab, dass nur 60,9 % der Patienten unserer individuell diskutierten und persönlich kommunizierten Empfehlung folgten. Anders ausgedrückt war mit 39,1 % ein sehr beachtlicher Teil der Patienten nicht-compliant. Für diesen hohen Anteil sind mehrere Erklärungsansätze denkbar:

Die Leitlinienvorschläge sind sehr vage gehalten, was möglicherweise zu einer Verunsicherung der behandelnden Ärzte führt. Dies könnte zur Folge haben, dass die Empfehlungen zur aRT gegenüber den Patienten mit weniger Nachdruck gegeben wurden, als dies bei eindeutigen Leitlinien der Fall wäre. Ärzte, die von einem Nutzen einer aRT selbst nicht vollkommen überzeugt sind, dürfte es auch schwerer fallen, Patienten zu überzeugen. Dies ist auch in Verbindung damit zu sehen, dass die Einführung der Sekundärbehandlung letztlich außerhalb unseres Zentrums vom überweisenden Urologen und dem Patienten entschieden wurde.

Häufig wird mangelnde Compliance mit mangelnder Kommunikation in Verbindung gebracht. Dieser Erklärungsansatz ist aber für unser Patientenkollektiv jedoch eher unwahrscheinlich, da alle Empfehlungen sowohl mündlich als auch schriftlich an die Patienten und die überweisenden Urologen weitergeleitet wurden.

Misstrauen in das Gesundheitswesen bzw. die Institutionen steht im Zusammenhang mit dem Abbruch einer adjuvanten Behandlung, dies wurde zumindest bei Patientinnen mit Brustkrebs festgestellt (Dean et al. 2017). Dieser mögliche Grund für mangelnde Compliance kommt für das eigene Patientenkollektiv eher nicht infrage, da wir ein tertiäres Überweisungszentrum sind und von den Patienten und behandelnden Urologen aktiv ausgewählt werden (Porter 2014).

Schließlich könnte die mangelnde Compliance auch mit den befürchteten Nebenwirkungen einer Radiotherapie zusammenhängen. So wurde festgestellt, dass Patienten, die eine RP und zusätzlich eine RT erhielten, 3 Jahre nach der Operation eine um 4 % höhere Gesamtinkontinenzrate und eine um 1 % höhere Rate für schwere Inkontinenz im Vergleich zu Patienten aufwiesen, die nur mit RP behandelt wurden. Zudem war die Potenz um 18 % vermindert und die Lebensqualität um 10 % reduziert. Das Timing der RT nach RP hatte keinen Einfluss auf die Kontinenz, aber eine aRT war im Vergleich

zu einer sRT mit einer signifikant niedrigeren Potenz (37 % vs. 45 %), aber einer höheren Lebensqualität (60 % vs. 56 %) verbunden (Adam et al. 2017). Dagegen ergaben Modellrechnungen (Markov-Modell) bei der sRT eine höhere qualitätsangepasste Lebenserwartung (QALE) im Vergleich zur aRT (58,3 Monate vs. 53,7 Monate) (Wallis et al. 2017).

Zusammenfassend führen insbesondere die vagen Leitlinienvorschläge und die nicht vorhersehbaren Nebenwirkungen zu Unsicherheiten, die eine Entscheidung für eine aRT erschweren. Ein beachtlicher Teil der Patienten entscheidet sich damit für ein zunächst beobachtendes, abwartendes Verhalten.

### **4.3 Einflussgrößen auf die Compliance**

Die nicht-complianten Patienten waren signifikant älter als die complianten Patienten. Dies ist im Einklang mit den Daten eines schwedischen nationalen Registers, nach der bei älteren Patienten häufiger Unterbehandlungen vorliegen (Bratt et al. 2015). Zudem stellt die Bestrahlung des Operationsbettes für ältere Menschen ein höheres Risiko dar, so ist die Komplikationsrate signifikant erhöht (Goineau et al. 2015). Das höhere Alter der nicht-complianten Patienten hängt vermutlich damit zusammen, dass die noch verbleibende Lebenserwartung mit zunehmendem Alter abnimmt. Daher sind jüngere Patienten eher bereit, eine Therapie trotz der befürchteten Nebenwirkungen durchzuführen, in der Hoffnung auf eine vollständige Genesung und einer möglichst langen Lebenszeit. Darüber hinaus wurde die Nicht-Compliance häufiger bei Patienten, die Lymphknotenpositiv waren, beobachtet. Dies erscheint zunächst nicht logisch, da eine aRT bei Patienten mit Lymphknotenbefall zu einer höheren Überlebensrate führt (Abdollah et al. 2014; Tilki et al. 2017). Allerdings sind diese Daten relativ neu, sodass in unserem bis 2006 zurückreichenden Kollektiv das Bewusstsein für diesen Vorteil noch nicht vorhanden war.

Etwa 9 % aller Patienten erhielten zusätzlich zur RT eine Empfehlung zur Androgenentzugstherapie (ADT). Dabei war der Anteil bei den nicht-complianten Patienten etwa doppelt so hoch wie bei den complianten Patienten. Die Ursache für die doppelt so hohe

Empfehlungsrate bei nicht-complianten Patienten könnte darin liegen, dass deren behandelnde Ärzte die ADT als Alternative zur aRT angesehen haben.

#### **4.4 Überlebensraten**

Die nicht-complianten Patienten der Gesamtkohorte wiesen im Vergleich zu den complianten Patienten eine signifikant niedrigere Rate des bRFS (58,5 % vs. 25,4 %), MFS (77,4 vs. 76,0 %), CSS (89,3 vs. 85,8 %) und OS (78,4 vs. 71,8 %) auf. Auch in den Subgruppen der Patienten in den Stadien pT3R1N0, pT3R0N1 und pT3R1N1 war das bRFS der nicht-complianten Patienten gegenüber den complianten Patienten signifikant reduziert.

In multivariablen Analysen, die auf den pT-, pN-Stadium und den Status der chirurgischen Ränder abgestimmt waren, prognostizierte die Nicht-Compliance unabhängig ein höheres BCR-Risiko (HR: 2,8), Auftreten von Metastasen (HR: 1,7), CSM (HR: 3,3) und OM (2,1). Folgende weitere unabhängige Prädiktoren wurden ermittelt: pT3b-Stadium für BCR (HR: 1,6) und Auftreten von Metastasen (HR: 2,2); pN1-Stadium für BCR (HR: 1,4), Auftreten von Metastasen (HR: 1,7), CSM (HR: 2,8) und OM (HR: 1,9); GG für BCR (HR: 1,7), Auftreten von Metastasen (HR: 2,1), CSM (HR: 4,1) und OM (HR: 2,1).

Es wurden bereits eine Reihe von retrospektiven Studien durchgeführt, in denen das Überleben der Patienten bei aRT und sRT verglichen wurde (Tab. 24).

Tab. 24: Studien ab 2009 zum Vergleich zwischen aRT und sRT mit einer gesamten Fallzahl ab 100

Autoren	Studien- zeitraum	Patienten			Pre-sRT PSA [ng/ml]	ADT [%]	Dosis [Gy]	Nachbeob- achtung [Monate]	Überleben
		ges.	aRT	sRT					
Boorjian et al. (2009)	1987– 2003	1083	361	722	0,4	0	—	132	10-Jahre bRFS: 63 % vs. 45 % (p<0,001) 10-Jahre RFS: 97 % vs. 82 % (p<0,001) 10-Jahre OS: 87 % vs. 84 % (p=0,27)
Briganti et al. (2012)	1991– 2007	890	390	225, 500 <sup>1</sup>	0,5	—	65 vs. 66	72 vs. 41	5-Jahre bRFS: 78,4 % vs. 81,8 % (p=0,9)
Budiharto et al. (2010)	1991– 2004	219	130	89	0,3	—	60 vs. 66	103 vs. 121	10-Jahre bRFS: 71 % vs. 23 % (p<0,001)
Buscariollo et al. (2017)	1992– 2013	401	171	230	0,5	—	—	89 vs. 96	10-Jahre bRFS: 69 % vs. 56 % (p=0,003) MFS und OS kein Unterschied
Casas et al. (2019)	1994– 2008	204	60	144 <sup>2</sup>	0,3	—	66	160	13-Jahre DFS für aRT, esRT sRT: 74 % vs. 56 % vs. 39 % (p<0,001)
D'Amico et al. (2010)	1989– 2008	114	65	49	—	—	64 vs. 67	92	aRT verbessert OS nur wenn PSA- Verdoppelung <10 Monate
Detti et al. (2013)	1995– 2010	307	203	104	1,73	15 vs. 26	66 vs. 67	59	BCR 20,7 % vs. 31,7 % (p=0,036) verstorben: 7,4 % vs. 15,4 % (p=0,044)

<sup>1</sup>Beobachtete Patienten einschließlich sRT, <sup>2</sup>davon 22 esRT

BCR: biochemisches Rezidiv, bRFS: biochemisches rezidivfreies Überleben, DFS: krankheitsfreies Überleben, MFS: metastasenfreies Überleben, OS: gesamtes Überleben, PFS progressionsfreies Überleben, RFS: rezidivfreies Überleben

Tab. 24 (Fortsetzung): Studien ab 2009 zum Vergleich zwischen aRT und sRT mit einer gesamten Fallzahl ab 100

Autoren	Studien- zeitraum	Patienten			Pre-sRT PSA [ng/ml]	ADT [%]	Dosis [Gy]	Nachbeob- achtung [Monate]	Überleben
		ges.	aRT	sRT					
Fossati et al. (2017)	1996– 2009	510	243	147, 267 <sup>1</sup>	0,2	0	60 vs. 67	94	8-Jahre MFS: 92 % vs. 91 % (p=0,9) 8-Jahre OS: 89 % vs. 92 % (p=0,9)
Jereczek-Fossa et al. (2009)	1996– 2006	431	258	173	0,78	35 vs. 41	70	32 vs. 30	5-Jahre bRFS: 79,7 % vs. 60,5 % (p<0,0001) 5-Jahre DFS: 77,9 % vs. 60,5 % (p<0,0001)
Mishra et al. (2015)	1990– 2009	176	102	74	0,6	15 vs. 27	66 vs. 67	103	10-Jahre bRFS: 73 % vs. 41 % (p<0,001) 10-Jahre MFS: 98,6 % vs. 80,9 % (p=0,003) 10-Jahre OS: 92 % vs. 80 % (p=0,054)
Ost et al. (2011)	1999– 2009	238	104	134	0,2	46 vs. 37	74 vs. 76	36	3-Jahre bRFS: 90 % vs. 65 % (p=0,002) 3-Jahre PFS: 95 % vs. 87 % (p=0,08)
Tilki et al. (2017)	2005– 2013	718	213	258, 505 <sup>1</sup>	0,5	—	60–70	34	4-Jahre bRFS: 57,5 % vs. 43,0 % (p<0,001) 4-Jahre MFS: 91,8 % vs. 82,5 % (p=0,021)
eigene Studie	2006– 2015	1106	676	98, 432 <sup>1</sup>	—	11	60–70	—	10-Jahre bRFS: 58,5 % vs. 25,4 % (p<0,0001) 10-Jahre MFS: 77,4 % vs. 76,0 % (p=0,0064) 10-Jahre OS: 78,4 vs. 71,8 % (p=0,0016)

<sup>1</sup>Beobachtete Patienten einschließlich sRT

BCR: biochemisches Rezidiv, bRFS: biochemisches rezidivfreies Überleben, DFS: krankheitsfreies Überleben, MFS: metastasenfreies Überleben, OS: gesamtes Überleben, PFS progressionsfreies Überleben, RFS: rezidivfreies Überleben

In einer Studie aus den USA wurden 361 Patienten, die eine aRT erhielten, mit 722 Patienten verglichen, die keine aRT erhielten. Die Gruppen wiesen vergleichbare klinisch-pathologische Merkmale auf. Die aRT führte zu einem signifikant verbesserten 10-Jahre biochemisches rezidivfreies Überleben (bRFS) (63 % vs. 45 %,  $p < 0,001$ ) sowie rezidivfreien Überleben (RFS) (97 % vs. 82 %  $p < 0,001$ ). Das OS wurde jedoch nicht beeinflusst (87 % vs. 84 %,  $p = 0,27$ ) (Boorjian et al. 2009).

In einer europäischen multizentrischen Studie wurden 890 Männer mit pT3pN0, R0-R1 PCa identifiziert. 390 Patienten erhielten eine aRT. 500 Patienten wurden zunächst beobachtet, von diesen wurden 225 später einer eSRT unterzogen. Das 5-Jahre bRFS war in beiden Gruppen vergleichbar (78,4 % vs. 81,8 %,  $p = 0,9$ ) (Briganti et al. 2012).

In einer Studie aus Belgien nahmen Patienten aus drei Behandlungszentren mit uneinheitlichen Risikomerkmale teil. 130 Patienten erhielten ein aRT und 89 eine sRT. Die 10-Jahre bRFS unterschieden sich sehr deutlich zwischen den beiden Gruppen (71 % vs. 23 %,  $p < 0,001$ ) (Budiharto et al. 2010).

In einer weiteren Studie aus den USA wurden 171 mit aRT behandelten Patienten mit 230 mit esRT behandelten Patienten verglichen. Um die Behandlungseffekte unter Berücksichtigung der Kovariablen abzuschätzen zu können, wurde die Propensity-Score-Methode durchgeführt. Die aRT war mit einem hochsignifikant verbesserten 10-Jahres bRFS verbunden (69 % vs. 56 %  $p = 0,003$ ). Hinsichtlich MFS und OS bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede (Buscariollo et al. 2017).

In einer retrospektiven Studie aus Spanien wurden 204 Patienten ausgewertet. Das 13-Jahre krankheitsfreie Überleben (DFS) unterschied sich signifikant zwischen allen drei Gruppen aRT, esRT und sRT (74 % vs. 56 % vs. 39 %,  $p < 0,001$ ). Bei Kombination von aRT mit esRT vs. sRT blieben die hochsignifikanten Unterschiede (67 % vs. 39 %,  $p < 0,001$ ). Nach der multivariablen Analyse stellten positive Ränder, pT3 und der prä-RT-PSA wesentliche Faktoren für die Prognose dar (Casas et al. 2019).

In einer Studie, ebenfalls aus den USA, wurden die mit aRT und sRT behandelten Patienten verglichen, und zwar in Abhängigkeit von der PSA-Verdopplungszeit. Es zeigte sich, dass die aRT nur bei einer schnellen ( $< 10$  Monate) PSA-Verdopplungszeit (DT) mit einer Verbesserung des OS verbunden war ( $p = 0,015$ ). Die Patienten mit einer schnellen DT wiesen im Mittel auch mehr Risikomerkmale auf (D'Amico et al. 2010).

In einer retrospektiven Studie aus Italien wurden 203 mit aRT behandelte Patienten mit 104 mit esRT behandelte Patienten verglichen. Bei aRT traten signifikant weniger BCR auf (20,7 % vs. 31,7 %,  $p=0,036$ ). Außerdem waren signifikant weniger Patienten verstorben (7,4 % vs. 15,4 %,  $p=0,044$ ) (Detti et al. 2013).

In 7 europäischen Zentren wurden retrospektiv 510 Patienten identifiziert, an denen zwischen 1996 und 2009 wegen eines pT3pN0-Prostatakarzinoms eine RP vorgenommen wurde und die postoperativ keinen messbaren PSA-Wert mehr aufwiesen. 243 Patienten erhielten eine aRT und 267 Patienten wurden zunächst nachbeobachtet. Von diesen wurden 141 wegen einem PSA-Rezidiv mit einer esRT behandelt. 8 Jahre nach Operation bestanden zwischen der aRT- und esRT-Gruppe keine signifikanten Unterschiede im metastasenfrem Überleben (MFS) (92 % vs. 91 %;  $p=0,9$ ) oder im OS (89 % vs. 92 %;  $p=0,9$ ). Auch nach einer R1-Resektion war kein Vorteil für eine aRT feststellbar. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine engmaschige PSA-Kontrolle nach einer RP auch bei Vorliegen von Risikofaktoren sicher ist, vorausgesetzt es wird im Falle eines biochemischen Rezidivs eine esRT vorgenommen. Zugleich kann so eine Überbehandlung mit entsprechender Morbidität vermieden werden (Fossati et al. 2017).

In einer italienischen Studie wurden 258 mit aRT und 173 mit sRT behandelte Patienten im Stadium pT2-T4N0M0 verglichen. Das bRFS lag in der aRT-Gruppe hochsignifikant höher (79,7 % vs. 60,5 %,  $p<0,0001$ ). Das Gleiche galt für das krankheitsfreie Überleben (DFS) (77,9 % vs. 60,5 %,  $p<0,0001$ ) (Jereczek-Fossa et al. 2009).

In einer Studie aus den USA wurden 176 Patienten mit nachteiligen pathologischen Merkmalen, pT3 oder pT2 mit positivem Operationsrand, ausgewertet. Von den Patienten wurden 102 mit aRT und 74 mit sRT behandelt. Das bRFS war in der aRT-Gruppe hochsignifikant höher (73 % vs. 41 %,  $p <0,0001$ ). Für das MFS galt das Gleiche (98,6 % vs. 80,9 %,  $p=0,003$ ). Im Hinblick auf das OS bestand eine Tendenz (92 % vs. 80 %,  $p=0,054$ ) (Mishra et al. 2015).

In einer Fall-Kontroll-Studie aus Belgien wurden jeweils 89 Patienten mit aRT und sRT miteinander verglichen. Alle Patienten wiesen Risikofaktoren auf. Das 3-Jahre bRFS war in der aRT-Gruppe hochsignifikant höher (90 % vs. 65 %,  $p=0,002$ ). Im Hinblick auf das 3-Jahre progressionsfreie Überleben (PFS) lag eine Tendenz vor (95 % vs. 87 %,  $p=0,08$ ) (Ost et al. 2011).

In einer retrospektiven Studie aus Hamburg wurden 718 Lymphknoten-positive Patienten ausgewertet. 213 Patienten erhielten eine aRT. 505 Patienten wurden zunächst beobachtet, von diesen erhielten später 258 eine sRT wegen einem BCR. Das 4-Jahre bRFS war in der aRT-Gruppe hochsignifikant höher (57,5 % vs. 43,0 %,  $p < 0,001$ ). Im Hinblick auf das 4-Jahre MFS bestand ein signifikanter Unterschied (91,8 % vs. 82,5 %,  $p = 0,021$ ) (Tilki et al. 2017).

Zusammenfassend wurde für das bRFS in allen Studien bis auf eine Ausnahme (Briganti et al. 2012) ein (hoch)signifikanter Unterschied zwischen aRT und sRT ermittelt. Dies stimmt mit unserem Ergebnis überein. Für das MFS wurde in zwei Studien ein Unterschied gefunden (Mishra et al. 2015; Tilki et al. 2017) und in zwei anderen Studien nicht (Buscariollo et al. 2017; Fossati et al. 2017). In der eigenen Studie wurde ein signifikanter Unterschied ermittelt. Für das OS wurde einheitlich kein signifikanter Unterschied gefunden, dies stimmt aber nicht mit den eigenen Ergebnissen überein.

Die teilweise uneinheitlichen Ergebnisse der oben genannten Studien können durch eine unterschiedliche Patientenauswahl erklärt werden. Entscheidend sind dabei vor allem die Krankheitsmerkmale der Patienten. Günstig sind eine organbeschränkte Erkrankung (pT2), negative Operationsränder (R0) und das Fehlen einer Lymphknotenbeteiligung (N0). Wenn diese Patienten in der Studie stark vertreten sind, ist mit einem geringeren Effekt einer sofortigen sekundären Behandlung zu rechnen, da diese Patienten per se eine günstige Prognose haben. Umgekehrt verhält es sich, wenn der überwiegende Teil der Patienten ungünstige Krankheitsmerkmale und damit eine schlechte Prognose aufweist. Dann kann der Effekt der sofortigen sekundären Behandlung stark zur Geltung kommen.

Unsere Studie ist die Erste, die das onkologische Ergebnis hinsichtlich der Einhaltung der aRT-Empfehlung bei RP-Patienten untersucht hat. Dazu kommt, dass unsere Fallzahl vergleichsweise hoch war (Tab. 24). Darüber hinaus konzentrierten wir uns als Erste ausschließlich auf eine Patientenkohorte mit einem besonders hohen Rezidivrisiko. Wir glauben, dass der eindeutige Überlebensvorteil bei complianten Patienten auf dieser differenzierten Patientenauswahl basiert, die in unserer individualisierten Behandlungsempfehlung zum Ausdruck kommt. Dieser Überlebensvorteil wird auch

durch Subgruppenanalysen einer randomisierten Studie belegt, in der positive operative Rändern als der wichtigste Prädiktor für den Vorteil einer adjuvanten Behandlung bei Patienten mit N0-Patienten ermittelt wurde (van der Kwast et al. 2007). Retrospektive Studien zeigten zudem einen Überlebensvorteil nach adjuvanter Behandlung bei Lymphknoten-positiven Patienten (Abdollah et al. 2014; Abdollah et al. 2018; Tilki et al. 2017).

### 4.5 Limitationen

Die Studie weist folgende Limitationen auf:

1. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, die gegenüber anderen Studienformen grundsätzlich mit typischen Nachteilen verbunden ist. Hierzu zählen a) der schwierige Nachweis von Kausalitäten, b) die schlechte Quantifizierbarkeit der Effekte, c) die unzureichende Aufzeichnung und Berücksichtigung von störenden Faktoren, d) die höhere Fehleranfälligkeit der Daten, e) das Risiko einer Stichprobenverzerrung und f) die Unmöglichkeit, fehlende Informationen oder Daten nachträglich zu erheben.

Zu e) Zu einer Stichprobenverzerrung könnte beispielsweise die geringe Compliance der älteren Patienten beigetragen haben.

Zu f) Es lagen keine detaillierten Informationen zu Strahlenbehandlungen und der damit verbundenen Toxizität vor. Auch standen keine detaillierten Informationen zur positiven Randlänge oder zum Gleason-Grad sowie zur Größe der Lymphknotenmetastasen für weitere Analysen zur Verfügung.

2. Es kann kein universell anwendbares Protokoll mit klaren Grenzwerten erstellt bzw. aufgezeigt werden, da die Empfehlung für einen adjuvanten Ansatz hochgradig individualisiert war und aus einem multidisziplinären Tumorboard mit Berücksichtigung der Patienten- und Krankheitseigenschaften hervorging.
3. Eine Subgruppenanalyse war aufgrund der niedrigen Ereignisrate nur für einen Endpunkt (BCR) möglich. Alle univariablen und multivariablen Analysen der BCR innerhalb der Subgruppen wiesen jedoch in dieselbe Richtung wie die

Ergebnisse innerhalb der Gesamtkohorte. Daher können auch für die anderen Endpunkte ähnliche Ergebnisse erwartet werden. Um unsere Ergebnisse für alle Subgruppen zu bestätigen, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich.

#### **4.6 Schlussfolgerungen**

Mit dieser Studie wurde die Empfehlung für eine aRT durch ein interdisziplinäres Tumorboard mit Strahlentherapeuten, Urologen und Pathologen getroffen, die dabei die individuellen Patienten- und Krankheitsmerkmale berücksichtigten. Erstmals wurde anschließend überprüft, inwieweit die Empfehlungen befolgt wurden. Da die Wirksamkeit multidisziplinärer Teambesprechungen derzeit debattiert wird (Alexandersson et al. 2018; Bjerklund Johansen und Cai 2019), könnte unsere Studie die Rolle dieser Besprechungen bei der Ermittlung der Patienten unterstützen, die von einer adjuvanten Behandlung profitieren.

Dies ist ebenso wichtig, da mit einer Beobachtung die Überbehandlung derjenigen Patienten vermieden wird, die bereits durch die RP allein kuriert sind (Hermann und Christiansen 2018).

Nur etwa 60 % der Patienten mit Risikomerkmalen sind den individuellen und persönlich kommunizierten Empfehlungen gefolgt. Diese complianten Patienten profitierten von der Empfehlung, so waren die Wahrscheinlichkeit für BCR, das Auftreten von Metastasen sowie die CSM und OM signifikant geringer. Deshalb sollten Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko ausdrücklich und mit besonderem Nachdruck auf die Verbesserung der onkologischen Ergebnisse im Falle der Einhaltung der adjuvanten Strahleneempfehlungen hingewiesen werden.

#### **4.7 Ausblick**

Bis heute kann noch keine evidenzbasierte Empfehlung für Patienten nach RP mit Risikofaktoren hinsichtlich einer Entscheidung für eine aRT oder esRT gegeben werden (Herrera und Berthold 2016). Zurzeit laufen einige randomisierte Studien, um diese Frage definitiv zu beantworten. Es handelt sich dabei um die RAVES-Studie (NCT00860652) (Pearse et al. 2014), RADICALS-Studie (NCT00541047) (Parker et al. 2007) und GETUG-17-Studie (NCT00667069) (Richaud et al. 2010). Obwohl diese Studien bereits zwischen 2007 und 2009 begonnen wurden (Ko et al. 2017), sind aussagekräftige Ergebnisse erst in einigen Jahren zu erwarten (Schmidt und Zengerling 2015). Zusätzlich beinhalten diese Studien keine Patienten mit positiven Lymphknoten, sodass selbst nach Vorliegen der Ergebnisse der o. g. randomisierten Studien für solche Patienten nur retrospektive Daten wie diese unserer Arbeit herangezogen werden können.

Andere Studien zielen mehr darauf, mit einer höheren Genauigkeit die Patienten zu ermitteln, die am ehesten von einer aRT profitieren. Umgekehrt können damit auch Patienten vor einer Überbehandlung bewahrt werden. Neben den bereits etablierten Risikofaktoren könnten dafür neuartige und ausgereifte Biomarker, wie die kürzlich eingeführten genomischen Klassifikatoren, nützlich sein. Mit ihnen ließe sich die biologische Aggressivität und die Neigung des Resttumors ermitteln, sich nach einer RP systematisch zu verbreiten. Dies führt theoretisch zu einer genaueren und rechtzeitigen Identifizierung von Patienten, für die eine aRT sinnvoll ist (Bossi und Cozzarini 2017). Anhand der so ermittelten genomischen Profile wird zukünftig auch die Vorhersage der Strahlungsempfindlichkeit von Tumoren möglich sein. Dies erlaubt die Einstellung einer individuelleren Strahlendosis (Lipman et al. 2017).

### 5. Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie wurde in der Martini-Klinik, Prostatakarzinomzentrum der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, durchgeführt. Es erfolgte eine Auswertung von insgesamt 2.727 konsekutiven Patienten mit klinisch lokalisiertem PCa, welche zwischen 2006 und 2015 eine radikale Prostatektomie (RP) erhielten. Bei allen Patienten lag ein organüberschreitender Tumor (pT3a/pT3b) mit entweder positivem chirurgischem Rand (R1) und/oder Lymphknotenbefall (N1) vor. In die Analyse gingen 1.106 Patienten mit einer von einem interdisziplinären Tumorboard getroffenen Empfehlung zur adjuvante Radiotherapie (aRT) ein. Die Befolgung der Empfehlung wurde als compliant definiert, wenn Patienten eine aRT erhielten, und als nicht-compliant, wenn Patienten keine oder eine salvage Radiotherapie (sRT) erhielten.

Ein sehr beachtlicher Teil der Patienten (39,1 %) verhielt sich nicht-compliant. Diese Patienten wiesen im Vergleich zu den complianten Patienten eine signifikant niedrigere Rate des biochemischen rezidivfreien Überlebens (bRFS) (58,5 % vs. 25,4 %), metastasenfrees Überlebens (MFS) (77,4 vs. 76,0 %), krebsspezifischen Überlebens (CSS) (89,3 vs. 85,8 %) und gesamten Überlebens (OS) (78,4 vs. 71,8 %) auf.

In multivariablen Analysen, die auf den pT-, pN-Stadium und den Status der chirurgischen Ränder abgestimmt waren, prognostizierte die Nicht-Compliance unabhängig ein höheres Risiko eines biochemischen Rezidivs (BCR) (Hazard Ratio (HR): 2,8), Auftreten von Metastasen (HR: 1,7), höherer krebsspezifischer Mortalität (CSM) (HR: 3,3) und Gesamtmortalität (OM) (2,1). Folgende weitere unabhängige Prädiktoren wurden ermittelt: pT3b-Stadium für ein BCR (HR: 1,6) und Auftreten von Metastasen (HR: 2,2); pN1-Stadium für BCR (HR: 1,4), Auftreten von Metastasen (HR: 1,7), CSM (HR: 2,8) und OM (HR: 1,9); Gleason Grad (GG) für BCR (HR: 1,7), Auftreten von Metastasen (HR: 2,1), CSM (HR: 4,1) und OM (HR: 2,1).

Nur die complianten Patienten profitierten von der Empfehlung, so waren die Wahrscheinlichkeit für BCR und Metastasen sowie die CSM und OM signifikant geringer. Deshalb sollten Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko besonders nachdrücklich zur Einhaltung der adjuvanten Strahlenempfehlungen aufgefordert werden.

## 6. Summary

The present retrospective study was conducted at the Martini Clinic Prostate Cancer Centre of the Medical Centre Hamburg-Eppendorf (UKE). An assessment was carried out on a total of 2,727 consecutive patients with clinically localized prostate cancer who underwent a radical prostatectomy (RP) between 2006 and 2015. All patients had an invasive tumour (pT3a/pT3b) with either a positive surgical margin (M1) and/or afflicted lymph nodes (N1). The analysis included 1,106 patients with a recommendation by an interdisciplinary tumour board for adjuvant radiotherapy (aRT). The observance of the recommendation was deemed compliant when patients received aRT and non-compliant when they received none or salvage radiotherapy (sRT).

A considerable proportion of the patients (39.1%) had non-compliant behaviour. These patients had a significantly lower rate of biochemical recurrence-free survival (bRFS) compared to the compliant patients (58.5% vs. 25.4%), metastasis-free survival (MFS) (77.4% vs. 76.0%), cancer-specific survival (CSS) (89.3% vs. 85.8%) and overall survival (OS) (78.4% vs. 71.8%).

In multivariate analyses adjusted for the pT and pN stage and the state of the surgical margins, non-compliance independently predicted a higher risk of biochemical recurrence (BCR) (Hazard Ratio (HR): 2.8), the occurrence of metastases (HR: 1.7), higher cancer-specific mortality (CSM) (HR: 3.3) and overall mortality (OM) (2.1). The following additional independent predictors were determined: pT3b stage for a BCR (HR: 1.6) and occurrence of metastases (HR: 2.2); pN1 stage for BCR (HR: 1.4), occurrence of metastases (HR: 1.7), CSM (HR: 2.8) and OM (HR: 1.9); Gleason grade (GG) for BCR (HR: 1.7), occurrence of metastases (HR: 2.1), CSM (HR: 4.1) and OM (HR: 2.1).

Only the compliant patients benefitted from the recommendation; the probability of BCR and metastases was significantly lower, as were CSM and OM. Patients with a high risk of recurrence should therefore be particularly encouraged to observe the recommendation for adjuvant radiotherapy.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy)
aRT	adjuvante Radiotherapie
BCR	biochemisches Rezidiv (biochemical recurrence)
BPH	benigne Prostatahyperplasie
bRFS	biochemisches rezidivfreies Überleben (biochemical recurrence (relapse) free survival)
CSM	krebsspezifische Mortalität (cancer-specific mortality)
CSS	krebsspezifisches Überleben (cancer-specific survival)
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
DRU	Digital rektale Untersuchung
esRT	frühe salvage Radiotherapie
GG	Gleason Grad
HR	Hazard Ratio
LNI	Lymphknoteninvasion
MFS	metastasenfreies Überleben (metastasis-free survival)
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
OM	Gesamtmortalität (overall mortality)
OR	Odds Ratio
OS	gesamtes Überleben (overall survival)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RFS	rezidivfreies Überleben (recurrence free survival)
RP	Radikale Prostatektomie
RR	relatives Risiko
sRT	salvage Radiotherapie
TRUS	Transrektaler Ultraschall

## 8. Literaturverzeichnis

1. Abdollah, F., Karnes, R.J., Suardi, N., Cozzarini, C., Gandaglia, G., Fossati, N., Vizziello, D., Sun, M., Karakiewicz, P.I., Menon, M., Montorsi, F., Briganti, A. (2014): Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 32 (35): 3939–3947
2. Abdollah, F., Dalela, D., Sood, A., Keeley, J., Alanee, S., Briganti, A., Montorsi, F., Peabody, J.O., Menon, M. (2018): Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients. The Importance of Patient Selection. *Eur Urol* 74 (3): 253–256
3. Adam, M., Tennstedt, P., Lanwehr, D., Tilki, D., Steuber, T., Beyer, B., Thederan, I., Heinzer, H., Haese, A., Salomon, G., Budäus, L., Michl, U., Pehrke, D., Stattin, P., Bernard, J., Klaus, B., Pompe, R.S., Petersen, C., Huland, H., Graefen, M., Schwarz, R., Huber, W., Loeb, S., Schlomm, T. (2017): Functional Outcomes and Quality of Life After Radical Prostatectomy Only Versus a Combination of Prostatectomy with Radiation and Hormonal Therapy. *Eur Urol* 71 (3): 330–336
4. Alexandersson, N., Rosell, L., Wihl, J., Ohlsson, B., Steen Carlsson, K., Nilbert, M. (2018): Determinants of variable resource use for multidisciplinary team meetings in cancer care. *Acta Oncol* 57 (5): 675–680
5. American Urological Association (2017): Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. [https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-\(2017\)](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-(2017)). Überprüft am 17.01.2019
6. Bartkowiak, D., Schrader, A.J., Wiegel, T. (2015): Adjuvante vs. Salvage-Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie. *Aktuelle Urol* 46 (1): 52–58
7. Behrens, S., Kachanov, M., Budäus, L. (2018): Ein neuer Goldstandard der Prostatakarzinomdiagnostik? *J Urol Urogynakologie* 20 (4): 121–127
8. Berg, W.T., Danzig, M.R., Pak, J.S., Korets, R., RoyChoudhury, A., Hruby, G., Benson, M.C., McKiernan, J.M., Badani, K.K. (2015): Delay from biopsy to radical prostatectomy influences the rate of adverse pathologic outcomes. *Prostate* 75 (10): 1085–1091

9. Bjerklund Johansen, T.E., Cai, T. (2019): Re: Determinants of Variable Resource Use for Multidisciplinary Team Meetings in Cancer Care. *Eur Urol* 75 (1): 195
10. Bolla, M., van Poppel, H., Collette, L., van Cangh, P., Vekemans, K., Da Pozzo, L., Reijke, T.M. de, Verbaeys, A., Bosset, J.-F., van Velthoven, R., Maréchal, J.-M., Scalliet, P., Haustermans, K., Piérart, M. (2005): Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy. A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 366 (9485): 572–578
11. Bolla, M., van Poppel, H., Tombal, B., Vekemans, K., Da Pozzo, L., Reijke, T.M. de, Verbaeys, A., Bosset, J.-F., van Velthoven, R., Colombel, M., van de Beek, C., Verhagen, P., van den Bergh, A., Sternberg, C., Gasser, T., van Tienhoven, G., Scalliet, P., Haustermans, K., Collette, L. (2012): Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. Long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 380 (9858): 2018–2027
12. Boorjian, S.A., Karnes, R.J., Crispen, P.L., Rangel, L.J., Bergstralh, E.J., Blute, M.L. (2009): Radiation therapy after radical prostatectomy. Impact on metastasis and survival. *J Urol* 182 (6): 2708–2714
13. Börgermann, C., Loertzer, H., Luboldt, H.-J., Fornara, P., Rübber, H. (2014): Screening und Früherkennung. In: Rübber, H. (Hrsg.): *Uroonkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 545–554
14. Bossi, A., Cozzarini, C. (2017): Post-prostatectomy Radiotherapy. Does "Salvage" Really Equal "Adjuvant"? *Eur Urol* 72 (5): 710–711
15. Bratt, O., Folkvaljon, Y., Hjälm Eriksson, M., Akre, O., Carlsson, S., Drevin, L., Franck Lissbrant, I., Makarov, D., Loeb, S., Stattin, P. (2015): Undertreatment of Men in Their Seventies with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 68 (1): 53–58
16. Briganti, A., Wiegel, T., Joniau, S., Cozzarini, C., Bianchi, M., Sun, M., Tombal, B., Haustermans, K., Budiharto, T., Hinkelbein, W., Di Muzio, N., Karakiewicz, P.I., Montorsi, F., van Poppel, H. (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 (3): 472–487

17. Budäus, L., Isbarn, H., Schlomm, T., Heinzer, H., Haese, A., Steuber, T., Salomon, G., Huland, H., Graefen, M. (2009): Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 56 (2): 317–324
18. Budiharto, T., Perneel, C., Haustermans, K., Junius, S., Tombal, B., Scalliet, P., Renard, L., Lerut, E., Vekemans, K., Joniau, S., van Poppel, H. (2010): A multi-institutional analysis comparing adjuvant and salvage radiation therapy for high-risk prostate cancer patients with undetectable PSA after prostatectomy. *Radiother Oncol* 97 (3): 474–479
19. Buscariollo, D.L., Drumm, M., Niemierko, A., Clayman, R.H., Galland-Girodet, S., Rodin, D., Feldman, A.S., M Dahl, D., McGovern, F.J., F Olumi, A., Eidelman, A., Shipley, W.U., Zietman, A.L., Efstathiou, J.A. (2017): Long-term results of adjuvant versus early salvage postprostatectomy radiation. A large single-institutional experience. *Pract Radiat Oncol* 7 (2): e125-e133
20. Carroll, P.H., Mohler, J.L. (2018): NCCN Guidelines Updates. Prostate Cancer and Prostate Cancer Early Detection. *J Natl Compr Canc Netw* 16 (5S): 620–623
21. Casas, F., Valduvieto, I., Oses, G., Izquierdo, L., Archila, I., Costa, M., Cortes, K.S., Barreto, T., Ferrer, F. (2019): Postoperative adjuvant and very early salvage radiotherapy after prostatectomy in high-risk prostate cancer patients can improve specific and overall survival. *Clin Transl Oncol* 21 (3): 355–362
22. Chen, C., Lin, T., Zhou, Y., Li, D., Xu, K., Li, Z., Fan, X., Zhong, G., He, W., Chen, X., He, X., Huang, J. (2014): Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy. A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 9 (8): e104918
23. Dalela, D., Santiago-Jiménez, M., Yousefi, K., Karnes, R.J., Ross, A.E., Den, R.B., Freedland, S.J., Schaeffer, E.M., Dicker, A.P., Menon, M., Briganti, A., Davicioni, E., Abdollah, F. (2017): Genomic Classifier Augments the Role of Pathological Features in Identifying Optimal Candidates for Adjuvant Radiation Therapy in Patients With Prostate Cancer. Development and Internal Validation of a Multivariable Prognostic Model. *J Clin Oncol* 35 (18): 1982–1990
24. Daly, T., Hickey, B.E., Lehman, M., Francis, D.P., See, A.M. (2011): Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (12): CD007234

25. D'Amico, A.V., Chen, M.-H., Sun, L., Lee, W.R., Mouraviev, V., Robertson, C.N., Walther, P.J., Polascik, T.J., Albala, D.M., Moul, J.W. (2010): Adjuvant versus salvage radiation therapy for prostate cancer and the risk of death. *BJU Int* 106 (11): 1618–1622
26. Daniels, C.P., Millar, J.L., Spelman, T., Sengupta, S., Evans, S.M. (2016): Predictors and rate of adjuvant radiation therapy following radical prostatectomy. A report from the Prostate Cancer Registry. *J Med Imaging Radiat Oncol* 60 (2): 247–254
27. Dean, L.T., Moss, S.L., McCarthy, A.M., Armstrong, K. (2017): Healthcare System Distrust, Physician Trust, and Patient Discordance with Adjuvant Breast Cancer Treatment Recommendations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26 (12): 1745–1752
28. Detti, B., Scoccianti, S., Cassani, S., Cipressi, S., Villari, D., Lapini, A., Saieva, C., Cai, T., Pertici, M., Giacomelli, I., Livi, L., Ceroti, M., Nicita, G., Carini, M., Biti, G. (2013): Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy. Outcome analysis of 307 patients with prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 139 (1): 147–157
29. Etminan, M., Takkouche, B., Caamaño-Isorna, F. (2004): The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer. A meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13 (3): 340–345
30. Finazzi, T., Zimmermann, F. (2018): Postoperative Strahlentherapie beim Prostatakarzinom. Noch kein genetischer Risikoscore für die klinische Routine. *Strahlenther Onkol* 194 (1): 70–72
31. Fossati, N., Karnes, R.J., Boorjian, S.A., Moschini, M., Morlacco, A., Bossi, A., Seisen, T., Cozzarini, C., Fiorino, C., Noris Chiorda, B., Gandaglia, G., Dell'Oglio, P., Joniau, S., Tosco, L., Shariat, S., Goldner, G., Hinkelbein, W., Bartkowiak, D., Haustermans, K., Tombal, B., Montorsi, F., van Poppel, H., Wiegel, T., Briganti, A. (2017): Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy. Results from a Multi-institutional Series. *Eur Urol* 71 (6): 886–893

32. Fröhner, M., Khan, C., Koch, R., Schorr, S.G., Wirth, M. (2014): Implementierung der S3-Leitlinie Prostatakarzinom im klinischen Alltag. Ergebnisse einer Umfrage unter Urologen. *Urologe* 53 (10): 1500–1503
33. Gandaglia, G., Cozzarini, C., Mottrie, A., Bossi, A., Fossati, N., Montorsi, F., Briganti, A. (2015): The Role of Radiotherapy After Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep* 17 (12): 53
34. Gemeinsames Krebsregister Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters. Jahresbericht. [https://www.berlin.de/gkr/\\_assets/jahresbericht-2009-2012.pdf](https://www.berlin.de/gkr/_assets/jahresbericht-2009-2012.pdf). Überprüft am 01.12.2018
35. Gleason, D.F. (1966): Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 50 (3): 125–128
36. Globocan (2018): Cancer Today. Prostate Cancer. <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Überprüft am 22.11.2018
37. Goineau, A., d'Aillières, B., Decker, L. de, Supiot, S. (2015): Integrating Geriatric Assessment into Decision-Making after Prostatectomy. Adjuvant Radiotherapy, Salvage Radiotherapy, or None? *Front Oncol* 5: 227
38. Hakenberg, O.W. (2014): Prostatakarzinom. In: Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, W. (Hrsg.): *Facharztwissen Urologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 219–262
39. Hebert, J.R., Hurley, T.G., Olendzki, B.C., Teas, J., Ma, Y., Hampl, J.S. (1998): Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality. A cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 90 (21): 1637–1647
40. Helpap, B. (1989): *Pathologie der ableitenden Harnwege und der Prostata*. Springer-Verlag, Berlin, New York
41. Helpap, B., Egevad, L. (2007): Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe* 46 (1): 59–62

42. Helpap, B., Bubendorf, L., Kristiansen, G. (2016): Prostatakarzinom. Teil 2: Rückblick über die verschiedenen Tumorgradingverfahren der Jahre 1966–2015 und Zukunftsperspektiven des neuen Gradings der International Society of Urological Pathology (ISUP). *Pathologie* 37 (1): 11–16
43. Herden, J., Ansmann, L., Ernstmann, N., Schnell, D., Weissbac, L. (2016): Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms im deutschen Versorgungsalltag. Eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie (HAROW) mit 2 957 Patienten. *Dtsch Arztebl* 113 (19): 329–336
44. Herlemann, A., Stief, C.G. (2016): Aktive Überwachung beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom. *Urologe* 55 (2): 269–281
45. Hermann, R.M., Christiansen, H. (2018): Langzeitergebnisse der adjuvanten im Vergleich zur Early-Salvage-Bestrahlung beim pT3N0-Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie. *Strahlenther Onkol* 194 (2): 181–184
46. Herrera, F.G., Berthold, D.R. (2016): Radiation Therapy after Radical Prostatectomy. Implications for Clinicians. *Front Oncol* 6: 117
47. Heß, J., Börgermann, C., Heine, K., Hammerer, P., Wolff, J.M. (2014): Therapie des virginell metastasierten Prostatakarzinoms. In: Rübben, H. (Hrsg.): *Uroonkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 593–610
48. Holmström, B., Holmberg, E., Egevad, L., Adolfsson, J., Johansson, J.-E., Hugosson, J., Stattin, P. (2010): Outcome of Primary Versus Deferred Radical Prostatectomy in the National Prostate Cancer Register of Sweden Follow-Up Study. *J Urol* 184 (4): 1322–1327
49. Jeldres, C., Cullen, J., Hurwitz, L.M., Wolff, E.M., Levie, K.E., Odem-Davis, K., Johnston, R.B., Pham, K.N., Rosner, I.L., Brand, T.C., L'Esperance, J.O., Sterbis, J.R., Etzioni, R., Porter, C.R. (2015): Prospective quality-of-life outcomes for low-risk prostate cancer. Active surveillance versus radical prostatectomy. *Cancer* 121 (14): 2465–2473
50. Jerezek-Fossa, B.A., Zerini, D., Vavassori, A., Fodor, C., Santoro, L., Minissale, A., Cambria, R., Cattani, F., Garibaldi, C., Serafini, F., Matei, V.D., Cobelli, O. de, Orecchia, R. (2009): Sooner or later? Outcome analysis of 431 prostate cancer patients treated with postoperative or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 (1): 115–125

51. Johns, L.E., Houlston, R.S. (2003): A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 91 (9): 789–794
52. Kalbasi, A., Swisher-McClure, S., Mitra, N., Sunderland, R., Smaldone, M.C., Uzzo, R.G., Bekelman, J.E. (2014): Low rates of adjuvant radiation in patients with nonmetastatic prostate cancer with high-risk pathologic features. *Cancer* 120 (19): 3089–3096
53. Ko, E.C., Michaud, A.L., Valicenti, R.K. (2017): Postoperative Radiation After Radical Prostatectomy. *Semin Radiat Oncol* 27 (1): 50–66
54. Leitlinienprogramm Onkologie (2018): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.0.  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2018-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf). Überprüft am 29.11.2018
55. Lellig, K., Beyer, B., Graefen, M., Zaak, D., Stief, C. (2014): Aktive Überwachung beim Niedrigrisikoprostatakarzinom. *Urologe* 53 (7): 1031–1039
56. Lipman, D., Pieters, B.R., Reijke, T.M. de (2017): Improving postoperative radiotherapy following radical prostatectomy. *Expert Rev Anticancer Ther* 17 (10): 925–937
57. Mandel, P., Beyer, B., Huland, H., Graefen, M., Tilki, D. (2016): Operative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. *Onkologie* 22 (3): 217–226
58. Mishra, M.V., Scher, E.D., Andrel, J., Margules, A.C., Hegarty, S.E., Trabulsi, E.J., Hyslop, T., Den, R.B., Lallas, C.D., Gomella, L.G., Dicker, A.P., Showalter, T.N. (2015): Adjuvant versus salvage radiation therapy for prostate cancer patients with adverse pathologic features. Comparative analysis of long-term outcomes. *Am J Clin Oncol* 38 (1): 55–60
59. Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M.G., Santis, M. de, Fossati, N., Gross, T., Henry, A.M., Joniau, S., Lam, T.B., Mason, M.D., Matveev, V.B., Moldovan, P.C., van den Bergh, Roderick C. N., van den Broeck, T., van der Poel, H.G., van der Kwast, T.H., Rouvière, O., Schoots, I.G., Wiegel, T., Cornford, P. (2017): EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1. Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 71 (4): 618–629

60. Ost, P., Troyer, B. de, Fonteyne, V., Oosterlinck, W., Meerleer, G. de (2011): A matched control analysis of adjuvant and salvage high-dose postoperative intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80 (5): 1316–1322
61. Ozasa, K., Nakao, M., Watanabe, Y., Hayashi, K., Miki, T., Mikami, K., Mori, M., Sakauchi, F., Washio, M., Ito, Y., Suzuki, K., Wakai, K., Tamakoshi, A. (2004): Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Science* 95 (1): 65–71
62. Parker, C., Sydes, M.R., Catton, C., Kynaston, H., Logue, J., Murphy, C., Morgan, R.C., Mellon, K., Morash, C., Parulekar, W., Parmar, M.K.B., Payne, H., Savage, C., Stansfeld, J., Clarke, N.W. (2007): Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADICALS). A new Medical Research Council/National Cancer Institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy. *BJU Int* 99 (6): 1376–1379
63. Patel, V.R., Coelho, R.F., Palmer, K.J., Rocco, B. (2009): Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Description of the technique and continence outcomes. *Eur Urol* 56 (3): 472–478
64. Pearse, M., Fraser-Browne, C., Davis, I.D., Duchesne, G.M., Fisher, R., Frydenberg, M., Haworth, A., Jose, C., Joseph, D.J., Lim, T.S., Matthews, J., Millar, J., Sidhom, M., Spry, N.A., Tang, C.I., Turner, S., Williams, S.G., Wiltshire, K., Woo, H.H., Kneebone, A. (2014): A Phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features. Background and rationale of the Radiotherapy -- Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial. *BJU Int* 113 (Suppl 2): 7–12
65. Porter ME (2014): Martini Klinik: Prostate Cancer Care. <https://www.hbs.edu/faculty/Pages/item.aspx?num=46332>. Überprüft am 17.01.2019
66. Richaud, P., Sargos, P., Henriques de Figueiredo, B., Latorzeff, I., Mongiat-Artus, P., Houédé, N., Salomon, L., Wallerand, H. (2010): Radiothérapie postopératoire des cancers de la prostate. *Cancer Radiother* 14 (6-7): 500–503
67. Robert-Koch-Institut (2017): Krebs in Deutschland für 2013/2014. [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/rezciUoVNTqhU/PDF/22EwGndhBfkPkE.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/rezciUoVNTqhU/PDF/22EwGndhBfkPkE.pdf). Überprüft am 22.11.2018

68. Schlomm, T., Heinzer, H., Steuber, T., Salomon, G., Engel, O., Michl, U., Haese, A., Graefen, M., Huland, H. (2011): Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *Eur Urol* 60 (2): 320–329
69. Schmidt, S., Zengerling, F. (2015): Adjuvante Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom. *Urologe* 54 (7): 1017–1020
70. Shaikh, M.P., Alite, F., Wu, M.-J., Solanki, A.A., Harkenrider, M.M. (2018): Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See Strategy for Pathologic T3 or Margin-Positive Prostate Cancer. A Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol* 41 (8): 730–738
71. Sineshaw, H.M., Gray, P.J., Efstathiou, J.A., Jemal, A. (2015): Declining Use of Radiotherapy for Adverse Features After Radical Prostatectomy. Results From the National Cancer Data Base. *Eur Urol* 68 (5): 768–774
72. Solyanik, O., Schlenker, B., Gratzke, C., Ertl-Wagner, B., Clevert, D.A., Stief, C., Ricke, J., Nörenberg, D. (2017): Bildgebung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Die Bedeutung von Ultraschall und insbesondere MRT. *Urologe* 56 (11): 1383–1393
73. Song, W., Lee, D.H., Jeon, H.G., Jeong, B.C., Seo, S.I., Lee, H.M., Choi, H.Y., Kim, J.W., Lee, S., Byun, S.-S., Jeong, C.W., Kwak, C., Cho, J.S., Ahn, H., Jeon, S.S. (2017): Impact of Gleason score on biochemical recurrence in patients with pT3aN0/Nx prostate cancer with positive surgical margins. A multicenter study from the Prostate Cancer Research Committee. *J Cancer Res Clin Oncol* 143 (11): 2393–2400
74. Spek, A., Szabados, B., Roosen, A., Stief, C. (2015): PSA zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Dtsch med Wochenschr* 140 (19): 1435–1437
75. Thompson, I.M., Tangen, C.M., Paradelo, J., Lucia, M.S., Miller, G., Troyer, D., Messing, E., Forman, J., Chin, J., Swanson, G., Canby-Hagino, E., Crawford, E.D. (2006): Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer. A randomized clinical trial. *JAMA* 296 (19): 2329–2335

76. Thompson, I.M., Tangen, C.M., Paradelo, J., Lucia, M.S., Miller, G., Troyer, D., Messing, E., Forman, J., Chin, J., Swanson, G., Canby-Hagino, E., Crawford, E.D. (2009): Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival. Long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 181 (3): 956–962
77. Tilki, D., Preisser, F., Tennstedt, P., Tober, P., Mandel, P., Schlomm, T., Steuber, T., Huland, H., Schwarz, R., Petersen, C., Graefen, M., Ahyai, S. (2017): Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 119 (5): 717–723
78. van den Bergh, Roderick C. N., Steyerberg, E.W., Khatami, A., Aus, G., Pihl, C.G., Wolters, T., van Leeuwen, P.J., Roobol, M.J., Schröder, F.H., Hugosson, J. (2010): Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? *Cancer* 116 (5): 1281–1290
79. van der Kwast, T.H., Bolla, M., van Poppel, H., van Cangh, P., Vekemans, K., Da Pozzo, L., Bosset, J.-F., Kurth, K.H., Schröder, F.H., Collette, L. (2007): Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy. EORTC 22911. *J Clin Oncol* 25 (27): 4178–4186
80. Wallis, C.J.D., Morton, G., Jerath, A., Satkunasviam, R., Szumacher, E., Herschorn, S., Kodama, R.T., Kulkarni, G.S., Naimark, D., Nam, R.K. (2017): Adjuvant Versus Salvage Radiotherapy for Patients With Adverse Pathological Findings Following Radical Prostatectomy. A Decision Analysis. *MDM Policy Pract* 2 (1): 2381468317709476
81. Wiegel, T., Bottke, D., Steiner, U., Siegmann, A., Golz, R., Störkel, S., Willich, N., Semjonow, A., Souchon, R., Stöckle, M., Rube, C., Weissbach, L., Althaus, P., Rebmann, U., Kälble, T., Feldmann, H.J., Wirth, M., Hinke, A., Hinkelbein, W., Miller, K. (2009): Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen. ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 27 (18): 2924–2930

82. Wiegel, T., Bartkowiak, D., Bottke, D., Bronner, C., Steiner, U., Siegmann, A., Golz, R., Störkel, S., Willich, N., Semjonow, A., Stöckle, M., Rübe, C., Rebmann, U., Kälble, T., Feldmann, H.J., Wirth, M., Hofmann, R., Engenhardt-Cabillic, R., Hinke, A., Hinkelbein, W., Miller, K. (2014): Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy. 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 66 (2): 243–250
83. Wirth, M., Fröhner, M. (2014): Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. In: Rübber, H. (Hrsg.): *Uroonkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 570–584
84. Wittekind C. (Hrsg.) (2017): *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Achte Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH et Co. KGaA, Weinheim, Germany
85. Zeegers, M.P.A., Jellema, A., Ostrer, H. (2003): Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma. A meta-analysis. *Cancer* 97 (8): 1894–1903

## 9. Danksagung

Mein herzlicher Dank richtet sich zuerst an Herrn Prof. Dr. Graefen, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der Ideegebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Außerdem danke ich ihm für die wertvollen Hinweise während der Durchführung dieser Dissertation.

Ferner danke ich Frau Dr. Knipper, die das Promotionsverfahren als Betreuerin stets mit großer Anteilnahme begleitet hat. Ich danke ihr für die hilfsbereiten und wissenschaftlichen Hinweise, für ihre differenzierten Anmerkungen, für ihre unglaubliche Unterstützung sowie ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

## **10. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.









## **11. Eidesstattliche Erklärung**

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: .....