

**Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg**

**Direktor: Prof. Dr. Rainer Hofmann**

**in Zusammenarbeit mit der  
Klinik für Urologie und Kinderurologie  
Klinikum Fulda**

**Direktor: Prof. Dr. med. Tilman Kälble**

**Titel der Dissertation**

**Onkologische Langzeitergebnisse nach radikaler  
Prostatektomie**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der  
gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von**

**Konstantinos Drosos  
aus Thessaloniki**

**Marburg, 2021**

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
10.09.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: apl. Prof. Dr. T. Kälble

Korreferent: Prof. Dr. J. Beyer

# *Widmung*

*für Vasiliki und Sofia*

# 1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	4
2	Abkürzungsverzeichnis .....	7
3	Abbildungsverzeichnis .....	9
4	Tabellenverzeichnis.....	10
5	Einleitung .....	12
5.1	Das Prostatakarzinom.....	12
5.1.1	Epidemiologie .....	12
5.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren .....	12
5.1.3	Früherkennung des Prostatakarzinoms.....	14
5.1.4	Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	17
5.1.5	Klassifikation und Staging des Prostatakarzinoms.....	19
5.1.6	Gleason-Score und International Society of Urological Pathology 2014 Grade (ISUP). 21	
5.1.7	Klinisches Staging des Prostatakarzinoms nach d'Amico .....	23
5.1.8	Therapie des Prostatakarzinoms .....	24
5.2	Radikale Prostatektomie.....	25
5.2.1	Historische Daten .....	25
5.2.2	Technik der retropubischen deszendierenden radikalen Prostatektomie.....	26
5.3	Biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie.....	26
5.3.1	Prognostische Faktoren .....	27
5.3.2	Diagnostik des biochemischen Rezidivs .....	27
5.3.3	Therapie des biochemischen Rezidivs .....	28
5.4	Persistierend erhöhter PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie und oligometastasiertes Prostatakarzinom .....	29
5.5	Karzinomspezifisches Überleben und Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie 30	
6	Fragestellung .....	31
7	Material und Methoden .....	32
7.1	Patientenkollektiv.....	32
7.1.1	Datenbank und Datenerhebung .....	32
7.1.2	Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien.....	33
7.2	Methodik .....	33
7.3	Statistische Auswertungen .....	36
8	Ergebnisse .....	38
8.1	Präoperative und perioperative Patientencharakteristika .....	39
8.1.1	Gleason-Score .....	41

8.1.2	cT1c und pT-Stadium.....	42
8.1.3	Resektionsstatus (R).....	43
8.1.4	Adjuvante Therapie.....	44
8.2	Biochemisches Rezidiv.....	44
8.2.1	BCR-freies Überleben.....	46
8.2.1.1	Prognostische Faktoren.....	48
8.2.1.1.1	PSA-Wert.....	48
8.2.1.1.2	pT-Stadium.....	50
8.2.1.1.3	Gleason-Score.....	52
8.2.1.1.4	pN-Stadium.....	53
8.2.1.1.5	R-Status.....	55
8.2.1.1.6	Multivariate Cox-Regressions-Überlebensanalyse.....	56
8.3	Metastastenfrees Überleben nach biochemischem Rezidiv.....	58
8.3.1	Prognostische Faktoren.....	60
8.3.1.1	Univariate Statistik.....	60
8.3.1.2	Multivariate Cox-Regressions-Überlebensanalyse.....	61
8.4	Karzinomspezifisches Überleben und Gesamtüberleben.....	63
8.4.1	Klinischer Progress und oligometastasiertes Prostatakarzinom.....	63
8.4.2	Karzinomspezifisches Überleben.....	65
8.4.2.1	Prognostische Faktoren.....	67
8.4.2.1.1	PSA-Wert.....	67
8.4.2.1.2	pT-Stadium.....	68
8.4.2.1.3	Gleason-Score.....	70
8.4.2.1.4	pN-Stadium.....	71
8.4.2.1.5	Multivariate Cox-Regressions-Überlebensanalyse.....	73
8.4.3	Gesamtüberleben.....	74
8.4.3.1	Prognostische Faktoren.....	75
8.4.3.1.1	Multivariate Cox-Regressions-Überlebensanalyse.....	76
9	Diskussion.....	78
9.1	Biochemisch rezidivfreies Überleben.....	79
9.2	Metastastenfrees Überleben nach BCR-Lokalrezidiv.....	82
9.3	Klinischer Progress und oligometastasiertes Prostatakarzinom.....	84
9.4	Karzinomspezifisches Überleben.....	85
9.5	Gesamtüberleben.....	86
9.6	Einschränkungen der Doktorarbeit.....	87
9.6.1	Lost to follow-up-Patienten.....	87
9.6.2	Vielfalt an Operateuren.....	90
9.6.3	Art der Arbeit.....	90

9.6.4	Adjuvante Therapie .....	90
10	Zusammenfassung .....	91
11	Literatur .....	95
12	Anhang .....	103
12.1	Danksagung .....	103

## 2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADT	Androgendeprivationstherapie
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
β	beta
BCR	Biochemisches Rezidiv
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
chi	chi-Square
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DRU	digitorektale Untersuchung der Prostata
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Et al	et alii oder/und et aliae
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GS	Gleason-Score
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
HR	Hazard Ratio
ISUP	International Society of Urological Pathology
LDR	Low Dose Rate
Max	Maximum
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
mp MRT	multiparametrische MRT
MW	Mittelwert
n	Anzahl
p	p-Wert
PCa	Prostatakarzinom
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/CT
PSMA	Prostataspezifisches Membranantigen
PIA	Proliferative Inflammatorische Atrophie
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting und Data Systems
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie

RPE	Radikale Prostatektomie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAV	PSA-Anstiegsgeschwindigkeit
PV	Prostata-volumen
R-Status	Resektionsstatus
S.	Seite
Str	Standardabweichung
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
vs.	versus

### 3 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Das originale und das modifizierte Diagramm für das Gleason-Graduierungssystem, a. Originale Gleason-Score, b. Modifizierter Gleason-Score .....	21
<b>Abbildung 2.</b> Patientenalgorithmus der Studie .....	38
<b>Abbildung 3.</b> Alter der Patienten im Zeitpunkt der RPE .....	39
<b>Abbildung 4.</b> pT-Stadium bei cT1c-Tumoren.....	42
<b>Abbildung 5.</b> Diagramm der Patienten mit BCR nach RPE .....	45
<b>Abbildung 6.</b> Management der Patienten mit BCR nach RPE.....	46
<b>Abbildung 7.</b> Kaplan-Meier-Analyse des BCR-freien Überleben aller Patienten .....	47
<b>Abbildung 8.</b> Kaplan-Meier-Analyse des BCR-freien Überlebens nach Prognosegruppe .....	47
<b>Abbildung 9.</b> Kaplan-Meier-Analyse des BCR-freien Überlebens nach PSA-Gruppen.....	49
<b>Abbildung 10.</b> Kaplan-Meier-Analyse des BCR freien Überlebens nach pT-Stadium.....	51
<b>Abbildung 11.</b> Kaplan-Meier Analyse des BCR-freien Überlebens nach Gleason-Score .....	52
<b>Abbildung 12.</b> Kaplan-Meier-Analyse des BCR-freien Überleben nach pN-Stadium .....	54
<b>Abbildung 13.</b> Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien Überlebens nach R-Status.....	55
<b>Abbildung 14.</b> Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfrenen Überlebens nach BCR .....	59
<b>Abbildung 15.</b> Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfrenen Überlebens nach BCR nach Prognosegruppe.....	59
<b>Abbildung 16.</b> Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens aller Patienten..	65
<b>Abbildung 17.</b> Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens nach Risikogruppe .....	66
<b>Abbildung 18.</b> Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens nach PSA-Wert	67
<b>Abbildung 19.</b> Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens nach pT-Stadium .....	69
<b>Abbildung 20.</b> Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens nach Gleason-Score.....	70
<b>Abbildung 21.</b> Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens nach pN Stadium .....	72
<b>Abbildung 22.</b> Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Patienten .....	74
<b>Abbildung 23.</b> Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens nach Risikogruppe .....	75

## 4 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Zeitintervall der Früherkennungsuntersuchungen bei Männern über 45 Jahren und mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren .....	15
<b>Tabelle 2.</b> Klassifikation nach PI-RADS und Interpretation .....	18
<b>Tabelle 3.</b> Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC TNM Klassifikation 8. Auflage (2017) a. T-Kategorie, b. N-Kategorie, c. M-Kategorie.....	19
<b>Tabelle 4.</b> UICC Stadien des Prostatakarzinoms, 8. Auflage (2017) (Brierley 2017) .....	20
<b>Tabelle 5.</b> Graduierung des Prostatakarzinoms nach modifiziertem Gleason-Grading (Epstein et al. 2005).....	22
<b>Tabelle 6.</b> International Society of Urological Pathology (ISUP) – Graduierungssystem 2014	23
<b>Tabelle 7.</b> Risikostratifizierung des Prostatakarzinom nach d' Amico .....	23
<b>Tabelle 8.</b> Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms je nach Tumorrisikoprofil nach d'Amico (S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2019) .....	24
<b>Tabelle 9.</b> Faktoren zur Differenzierung zwischen einem Lokalrezidiv und systemischen Rezidiv .....	27
<b>Tabelle 10.</b> Gruppierung der Patienten nach prognostischen Risikofaktoren.....	36
<b>Tabelle 11.</b> Alter, PSA und Prostatavolumen (PV) .....	39
<b>Tabelle 12.</b> Prä- und perioperative Charakteristika der 1.368 Patienten .....	40
<b>Tabelle 13.</b> Korrelation des prä- mit dem postoperativen Gleason-Score .....	42
<b>Tabelle 14.</b> Resektionsstatus nach pT-Stadium, Gleason-Score und Prognosegruppe.....	43
<b>Tabelle 15.</b> Adjuvante Therapie .....	44
<b>Tabelle 16.</b> BCR-freies Überleben 2, 5 und 10 Jahre nach RPE .....	48
<b>Tabelle 17.</b> PSA und BCR.....	49
<b>Tabelle 18.</b> PSA und BCR-freies Überleben .....	50
<b>Tabelle 19.</b> pT und BCR-freies Überleben.....	51
<b>Tabelle 20.</b> Gleason-Score und BCR-freies Überleben.....	53
<b>Tabelle 21.</b> pN-Stadium und BCR-freies Überleben.....	54
<b>Tabelle 22.</b> R-Status und BCR freies-Überleben.....	55
<b>Tabelle 23.</b> Multivariate BCR- freie Überlebensstatistik bei der low-risk Gruppe .....	56
<b>Tabelle 24.</b> Multivariate BCR- freie Überlebensstatistik bei der high-risk Gruppe .....	57
<b>Tabelle 25.</b> Metastasenfreies Überleben nach BCR .....	60
<b>Tabelle 26.</b> Univariate metastasenfreie Überlebensstatistik nach BCR.....	61
<b>Tabelle 27.</b> Multivariate Analyse des metastasenfreien Überlebens nach BCR.....	62
<b>Tabelle 28.</b> Follow-up der Patienten.....	63

<b>Tabelle 29.</b> Charakteristika der acht Patienten mit Tumorprogress nach RPE.....	64
<b>Tabelle 30.</b> Karzinomspezifisches Überleben 2, 5 und 10 Jahre nach RPE .....	66
<b>Tabelle 31.</b> PSA-Wert und karzinomspezifisches Überleben.....	68
<b>Tabelle 32.</b> pT-Stadium und karzinomspezifisches Überleben .....	69
<b>Tabelle 33.</b> Gleason-Score und karzinomspezifisches Überleben.....	71
<b>Tabelle 34.</b> pN-Stadium und karzinomspezifisches Überleben.....	72
<b>Tabelle 35.</b> Multivariate karzinomspezifische Überlebensstatistik bei high-risk Gruppe .....	73
<b>Tabelle 36.</b> Gesamtüberleben 2, 5 und 10 Jahre nach RPE .....	75
<b>Tabelle 37.</b> Multivariate Überlebensstatistik bei dem Gesamtkollektivs .....	76
<b>Tabelle 38.</b> Multivariate Überlebensstatistik der Patienten der high-risk Gruppe .....	77
<b>Tabelle 39.</b> Studiendaten und Vergleich.....	82
<b>Tabelle 40.</b> Vergleich der präoperativen Daten der lost to follow-up-Gruppe mit den in die Auswertung eingeschlossenen Patienten.....	88
<b>Tabelle 41.</b> Vergleich der postoperativen Daten der lost to follow-up-Gruppe mit den in die Auswertung eingeschlossenen Patienten.....	89

# 5 Einleitung

## 5.1 Das Prostatakarzinom

### 5.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist das häufigste Karzinom des Mannes in Deutschland mit 58.780 diagnostizierten Neuerkrankungen und einer Inzidenz von 91,6/100.000 im Jahr 2016. Im gleichen Jahr wurden 14.417 Sterbefälle dokumentiert, die Mortalität betrug 19,3/100.000. Die relativen 5- und 10-Jahres Überlebensraten betragen 89% und 88% [71]. Vom 1999 bis 2007 stieg die Erkrankungsrate kontinuierlich an, blieb in den darauffolgenden Jahren unverändert und ist seit 2011 rückläufig [71]. Dieser Verlauf ist durch die Etablierung der Früherkennung des PCa zu erklären. Weltweit ist das PCa nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste Neoplasie bei Männern und die fünfthäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern. Die höchste Inzidenz sieht man in Australien und Neuseeland mit 86,4/100.000 und die niedrigste in Süd- und Zentralasien mit 5/100.000. Die höchste Mortalität verzeichnet Südafrika mit 26,8/100.000 [9].

### 5.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des PCa ist multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Alter, Ethnie und eine positive Familienanamnese sind die einzigen etablierten Risikofaktoren, die für die Entstehung eines PCa eine Rolle spielen.

#### **Alter**

Das PCa weist eine altersabhängige Inzidenz auf. Bei einem 45-Jährigen besteht ein Risiko von 0,4% in den nächsten 10 Jahren an einem PCa zu erkranken. Dieses Risiko steigt bei einem 75-Jährigen auf 5,2% [71].

## **Ethnie**

Männer afroamerikanischer Abstammung weisen bezogen auf das PCa im Vergleich zu europäisch stämmigen Amerikanern eine 60% höhere Inzidenz und eine über 50% höhere Mortalitätsrate [68]. Im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung ist bei Männern afrikanischer Abstammung außerdem das Risiko eines Progresses eines lokalisierten PCa in ein metastasiertes Stadium um 44-75% erhöht [82].

## **Familiäre Disposition und Gene**

Epidemiologische Daten zeigen, dass das PCa eine familiäre Disposition aufweist. Verwandte ersten Grades weisen ein zwei- bis dreifach höheres Risiko auf, an PCa zu erkranken [11]. Die HOXB 13-Genmutation ist sowohl mit einem früh einsetzenden PCa als auch mit einem hereditären PCa assoziiert [28]. Darüber hinaus sind Mutationen der Gene BRCA 1 und BRCA 2 mit einem aggressiven und metastasierenden PCa verbunden [14].

## **Inflammation und Infektion**

Inflammatorische Infiltrate und eine proliferative inflammatorische Atrophie (PIA) sind oft in histologischen Prostatektomie-Präparaten zu sehen. Eine chronische Entzündung kann zu zellulärer Proliferation und dadurch zur Entstehung eines PCa führen [55].

## **Rauchen**

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 51 prospektiven Studien zeigte eine höhere Mortalität bei Rauchern mit PCa im Vergleich zu Nichtrauchern. Die Inzidenz des PCa war mit dem Rauchen jedoch nicht statistisch signifikant korreliert [47].

## **Adipositas**

Adipositas scheint mit einer zunehmenden Inzidenz des aggressiven PCa sowie eines biochemischen Rezidivs (BCR) nach radikaler Prostatektomie (RPE) assoziiert zu sein [1]. Die durch Adipositas induzierte Hyperinsulinämie beschleunigt das Tumorwachstum, da Insulinrezeptoren durch das PCa verstärkt exprimiert werden [20].

### 5.1.3 Früherkennung des Prostatakarzinoms

In einem organbegrenzten Stadium ist die Therapie des PCa kurativ intendiert, die Patienten werden jedoch erst im fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium symptomatisch. Somit ermöglicht eine Früherkennungsuntersuchung und die möglicherweise resultierende Diagnose eines PCa im Frühstadium nicht nur eine Senkung der Mortalitätsrate, sondern beugt auch Symptomen vor, die ein spätdiagnostiziertes lokal fortgeschrittenes und/oder metastasiertes PCa verursachen kann.

Das Früherkennungsprogramm zielt auf die Diagnose eines organbegrenzten und aggressiven PCa bei asymptomatischen Patienten, die über 45 Jahre alt sind und eine Lebenserwartung von über zehn Jahre haben. Bei Männern mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines PCa (familiäres Risiko, afroafrikanische Abstammung) sollte die Früherkennungsuntersuchung bereits 5 Jahre früher angeboten werden [74].

Männer über 45 Jahren sollen über Nutzen und Risiken der Früherkennung aufgeklärt werden. Zur Früherkennungsuntersuchung des PCa gehören die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und die digitorektale Untersuchung der Prostata (DRU).

Bei unauffälliger DRU sollte der PSA-Wert im Rahmen der Routineuntersuchungen in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden (Tabelle 1).

Ziel der Früherkennung ist es, ein PCa im organbegrenzten Stadium zu diagnostizieren und somit eine kurative Therapie zu ermöglichen. Kritiker sind der Meinung, dass die Früherkennungsuntersuchung (Screening) zu einer Überdiagnose des PCa und entsprechend zu einer Übertherapie führt. In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zeigte sich, dass das PCa-Screening zwar zu einer Reduktion der karzinomspezifischen Mortalität führt, aber die Gesamtmortalität unverändert bleibt [45]. Optimal wäre ein risikoadaptiertes Screening mit einer PSA-Ausgangswert im Alter von 40 oder 45 Jahren, um die Hochrisikopatienten zu identifizieren und zu behandeln und gleichzeitig eine Überdiagnose und Übertherapie des PCa zu vermeiden. Mit diesem Thema beschäftigt sich die laufende PROBASE Studie [75].

**Tabelle 1.** Zeitintervall der Früherkennungsuntersuchungen bei Männern über 45 Jahren und mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren

PSA-Wert	Intervall
<1 ng/ml	Alle 4 Jahren
1-2 ng/ml	Alle 2 Jahren
>2 ng/ml	Jedes Jahr

**Quelle:** Deutsche S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom.

*Für Männer über 70 Jahren mit einem PSA-Wert <1 ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.*

### **Prostata-spezifisches-Antigen (PSA)**

Beim PSA handelt sich um eine Serinprotease mit einem Molekulargewicht von circa 28,4 kDa. Es gehört zur Gruppe der Kallikreine und ist auf Chromosom 19q13.4.7 lokalisiert. Das PSA wird von Epithelzellen der Prostata-drüsen gebildet und dient zur Verflüssigung des seminalen Koagulums nach Ejakulation [53]. Das PSA ist kein karzinomspezifisches, sondern ein organspezifisches Protein. Das bedeutet, dass eine PSA-Wert-Erhöhung nicht nur beim PCa, sondern auch bei benigner Prostatahyperplasie (BPH), Prostatitis und nach Manipulationen (DRU, Katheter-Anlage, Biopsie der Prostata, Blasenspiegelung) auftreten kann. Die Bestimmung des PSA-Wertes wird nicht nur zur Früherkennung des PCa verwendet, sondern auch zur aktiven Überwachung eines PCa, zur Nachsorge nach kurativer Therapie und zur Tumorkontrolle unter laufender antihormoneller Therapie.

Catalona et al. fanden heraus, dass 22% der Patienten mit einem PSA-Wert von 4 ng/ml bis 9 ng/ml und unauffälliger DRU ein Prostatakarzinom aufweisen. Diese Arbeit war ein Meilenstein in der Urologie, da so ein PSA-Wert von  $\leq 4$  ng/ml im Rahmen der PCa-Früherkennung als Normwert (cut-off) definiert wurde [17].

Zur Steigerung der Spezifität des PSA-Wertes für das PCa und zur Vermeidung von unnötigen Biopsien bei PSA Werten von 4 ng/ml bis 10 ng/ml (graue Zone) ist die

Bestimmung der unten genannten Parameter hilfreich, obwohl ihre Bedeutung in den letzten Jahren durch die zunehmende Anwendung der multiparametrischen MRT der Prostata (mp MRT) zurückgegangen ist.

#### ***PSA Dichte: Serum-PSA/ Prostatavolumen***

Die PSA-Dichte äußert die positive Korrelation des Prostatavolumens (PV) mit dem PSA- Wert. Der PSA-Wert steigt beim PCa schneller an als bei der BPH. Bildet man den Quotienten aus Serum-PSA und Prostatavolumen (PV), erhält man die PSA-Dichte, welche beim PCa höher ist als bei der BPH. Die Normalwerte definieren sich als  $< 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup> [15].

#### ***PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSAV)***

Die Zellproliferation ist beim PCa schneller als bei der BPH. Aufgrund dessen ist auch der Anstieg des PSA-Werts schneller als bei BPH [56]. Der Grenzwert für das Vorliegen eines PCa beträgt 0,75 ng/ml/Jahr, welcher bei 72% der Patienten mit PCa, aber nur bei 5% der Männer ohne PCa beobachtet wird [13].

#### ***PSA-Quotient: Freies PSA/ gesamtes PSA***

Bei Patienten mit PCa liegt weniger PSA frei gelöst im Blutserum vor, während mehr komplexiert an Proteine gebunden ist als bei Gesunden. Dies trifft auch bei nicht erhöhtem Gesamt-PSA zu. Entsprechend sinkt der Anteil des freien PSA am Gesamt-PSA (PSA-Quotient). Je niedriger der PSA-Quotient, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein PCa vorliegt. In einer multizentrischen Studie wurde bewiesen, dass ein PSA-Quotient von unter 0,25 95% der Karzinome detektiert und bei 20% der Patienten eine unnötige Biopsie vermeidet [16].

#### **Digitorektale Untersuchung der Prostata (DRU)**

Die DRU ist eine wichtige klinische Untersuchung im Rahmen der Prostatavorsorge mit einer hohen Spezifität. Aufgrund dessen erfordert eine auffällige DRU der Prostata, selbst bei normalem PSA- Wert, eine Biopsie der Prostata. Die DRU ist eine einfach durchführbare und kostengünstige Untersuchung, die die Sensitivität und Spezifität des PSA-Werts im Rahmen der Früherkennung des PCa erhöht. Eine Metaanalyse von

Hoogendam et al. ergab eine Sensitivität von 59% und eine Spezifität von 94% der DRU für die Diagnose eines Prostatakarzinoms [42].

## **5.1.4 Diagnostik des Prostatakarzinoms**

### **Konventionelle Prostatabiopsie**

Der deutschen S3-Leitlinie zufolge [74] sollte eine Biopsie bei auffälliger DRU und/oder einem PSA-Wert  $> 4\text{ng/ml}$  in zwei Messungen durchgeführt werden. Die Biopsie kann entweder transrektal oder perineal und unter Antibiotikaschutz erfolgen. Eine re-Biopsie sollte innerhalb von 6 Monaten erfolgen, wenn eine von den folgenden histologischen Entitäten vorliegt:

1. High-grade prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) (mindestens in vier Proben)
2. Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP)
3. Isoliertes intraduktales PCa
4. Suspekter PSA-Wert bzw. Kinetik

Laut der S3-Leitlinie sollte bei bestehendem Karzinomverdacht nach negativer konventioneller Erstbiopsie eine zweite MRT-gezielte und systematische Biopsie der Prostata erfolgen (Empfehlungsgrad B) [74].

### **Multiparametrische MRT der Prostata (mp MRT) und MR-Fusionsbiopsie**

In den letzten Jahren gewinnt die mp MRT an Bedeutung. Die MRT-Bilder werden nach Prostate Imaging Reporting and Data Systems (PI-RADS) Klassifikation evaluiert [73] (Tabelle 2). Suspekte Areale (PI-RADS  $\geq 3$ ) sollen nach der deutschen S3-Leitlinie gezielt biopsiert werden (Empfehlungsgrad A) [74]

**Tabelle 2.** Klassifikation nach PI-RADS und Interpretation

PI-RADS Klassifikation	Definition
1	Höchstwahrscheinlich BPH
2	Wahrscheinlich BPH
3	Zweifelhafter Befund
4	Wahrscheinlich PCa
5	Höchstwahrscheinlich PCa

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 4.259 Männern stellte sich heraus, dass circa 50% der Patienten mit auffälligem PSA-Wert oder/und auffälliger DRU eine unauffällige mp MRT haben (PI-RADS<3) und entsprechend auf eine Prostatabiopsie verzichtet werden kann. Das karzinomfreie Überleben der Patienten lag nach drei Jahren bei 99,6% [83].

Porpiglia et al. haben 683 Patienten entweder zur konventionellen Standardbiopsie oder zur gezielten MR-Fusionsbiopsie randomisiert. Die Autoren sind zu dem Schluss gekommen, dass die MR-Fusionstherapie eine deutlich höhere PCa-Detektionsrate aufweist als die konventionelle Therapie (32% vs 49.3%) und den Gleason-Score des Prostatektomie-Präparats im Vergleich zur konventionellen Therapie seltener hoch-, oder abstuft [66].

Laut der aktuellen S3-Leitlinie kann in folgenden Fällen eine mp-MRT und gegebenenfalls eine MR-Fusionsbiopsie durchgeführt werden:

1. Im Rahmen einer Primärdiagnostik des PCa (Empfehlungsgrad 0).
2. Bei negativer systematischer Biopsie und weiterhin bestehendem Karzinomverdacht (Empfehlungsgrad B).
3. Vor Indikationsstellung in der aktiven Überwachung zum Ausschluss eines Tumors mit hohem Risikoprofil (Empfehlungsgrad B).

## 5.1.5 Klassifikation und Staging des Prostatakarzinoms

**Tabelle 3.** Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC TNM Klassifikation 8. Auflage (2017) [10] a. T-Kategorie, b. N-Kategorie, c. M-Kategorie

### 3a. T-Kategorie

T -Kategorie	
TX	Der primäre Tumor kann nicht evaluiert werden
T0	Kein Hinweis auf primären Tumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer, nicht palpabler Tumor
T1a	Inzidentell histologisch diagnostizierter Tumor, unter 5% des resezierten Gewebes betroffen
T1b	Inzidentell histologisch diagnostizierter Tumor, über 5% des resezierten Gewebes betroffen
T1c	Histologisch diagnostizierter Tumor
T2	Der Tumor ist palpabel und organbegrenzt
T2a	In höchstens der Hälfte eines Prostatalappens
T2b	In mehr als der Hälfte eines Prostatalappens
T2c	In beiden Prostatalappen
T3	Tumor wächst durch die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläres Wachstum, mikroskopische Infiltration des Blasenhalses
T3b	Der Tumor infiltrierte die Samenblasen
T4	Der Tumor ist fixiert oder infiltrierte die benachbarten Strukturen

### 3b. N-Kategorie

N-Kategorie	
NX	Die regionalen Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine Metastasierung der regionalen Lymphknoten
N1	Metastasierung der regionalen Lymphknoten

### 3c. M-Kategorie

M-Ferne Metastasen	
M0	Keine ferne Metastasierung
M1	Ferne Metastasierung
M1a	Metastasierung der nicht-regionalen Lymphknoten
M1b	Ossäre Metastasen
M1c	Andere Lokalisationen

**Tabelle 4.** UICC Stadien des Prostatakarzinoms, 8. Auflage (2017) (Brierley 2017)

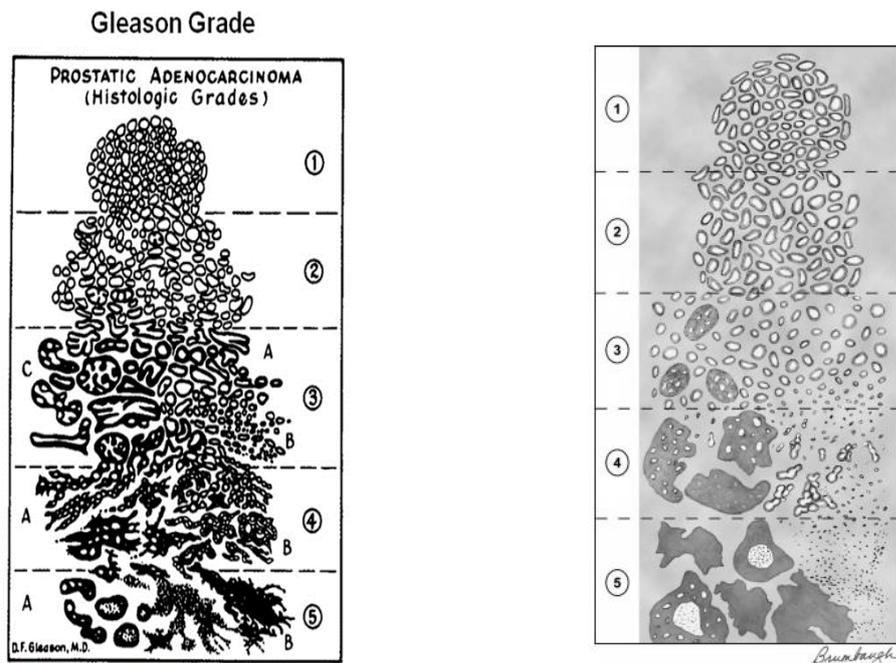
Stadien	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
I	T1 und T2a	N0	M0
II	T2b-T2c	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M1
	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N1	M1

## 5.1.6 Gleason-Score und International Society of Urological Pathology 2014 Grade (ISUP).

Donald Gleason entwickelte 1966 ein histopathologisches Graduierungssystem (1-5) für das PCa, das ausschließlich auf den architektonischen Parametern des Präparats basiert war [34] (Abb. 1a).

**Abbildung 1.** Das originale und das modifizierte Diagramm für das Gleason-Graduierungssystem, a. Originale Gleason-Score, b. Modifizierter Gleason-Score

- a. Originale Gleason-Score (Dr. Gleason)      b. Modifizierter Gleason-Score



2005 entwickelte und veröffentlichte die International Society of Urological Pathology (ISUP) ein modifiziertes Gleason-Grading [26] (Abb. 1b). Ziel des modifizierten Gleason-Scores war es, die Übereinstimmung des Gleason-Scores der Prostatabiopsie und des Prostatektomie-Präparates zu erhöhen. Beim modifizierten Gleason-Score sind die Muster 1 und 2 nicht zu verwenden, da sie in der peripheren Zone der Prostata nicht zu finden sind. Das Gleiche hatte auch Epstein fünf Jahre früher empfohlen, da die Gleason-Muster 1 und 2 schlecht reproduzierbar sind und mit dem Grading des Prostatektomie-Präparates nicht übereinstimmen [25]. Darüber hinaus erfolgte eine

Verschiebung von schlecht differenzierten Zellen von Gleason 3 (original) zu Gleason 4 (modifiziert) (Abb. 1).

Der Gleason- Score gilt als einer der wichtigsten Faktoren für die Prognose des PCa. Der Gleason-Score hängt ausschließlich vom histopathologischen Muster des PCa ab und entspricht der Summe der zwei häufigsten Wachstumsmuster. Sind 3 Wachstumsmuster vorhanden, errechnet sich der Gleason-Score aus Summe des häufigsten und des aggressivsten Scores. Bei der Stanzbiopsie entspricht das sekundäre Gleason-Muster immer der aggressivsten Form. Jedem histopathologischen Muster wird ein Score von 1 bis 5 zugeordnet. 1 steht hierbei für die stärkste Differenzierung und 5 für die geringste [41] (Tabelle 5).

Im Jahr 2016 wurde von der ISUP ein neues Graduierungssystem vorgeschlagen, mit dem Ziel die Korrelation des Gleason-Scores der Prostatabiopsie mit dem Gleason-Score der RPE weiter zu verbessern und die Patienten mit PCa präoperativ besser zu stratifizieren [27] (Tabelle 6).

**Tabelle 5.** Graduierung des Prostatakarzinoms nach modifiziertem Gleason-Grading (Epstein et al. 2005)

Gleason-Grad	Morphologische Kriterien
1	Kleine, gut umschriebene Drüsen, die scharf begrenzt sind
2	Umschriebene Tumorherde mit Infiltrationstendenz. Die Drüsen sind weniger dicht beieinander und weniger gleichförmig konfiguriert als Muster 1
3	Tumordrüsen mit infiltrativem Wachstum zwischen nicht tumorösen Drüsen, kribiforme Herde klein und glatt begrenzt
4	Verschmolzene mikroazinäre Drüsen, Drüsen nicht voreinander abgrenzbar mit schlecht entwickelten Drüsenlumina, große kribiforme Drüsen mit unregelmäßiger Randkontur
5	Keine drüsige Differenzierung, Wachstumsmuster teils solid, teils in Strängen, teils als Einzelzellen. Zentralnekrose, umgeben von papillären, kribiformen oder soliden Tumormassen

**Tabelle 6.** International Society of Urological Pathology (ISUP) – Graduierungssystem 2014

Gleason-Score	ISUP-Grad
6	1
7a (3+4)	2
7b (4+3)	3
8	4
9-10	5

### 5.1.7 Klinisches Staging des Prostatakarzinoms nach d’Amico

D’Amico et al. erstellten 1998 ein Risikostratifikationssystem für das lokalisierte PCa, um dessen Verlauf vorherzusagen. Mit einer Kombination von klinischen und bioptischen Charakteristika des Tumors wird zwischen low-risk, intermediate-risk und high-risk PCa unterschieden [23] (Tabelle 7). Aufgrund seiner einfachen Anwendung in der klinischen Praxis ist das Risikostratifizierungssystem nach d’ Amico weit.

**Tabelle 7.** Risikostratifizierung des Prostatakarzinom nach d’ Amico

Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	Jedes PSA
und GS < 7 (ISUP-Grad 1)	oder GS 7 (ISUP- Grad 2/3)	oder GS > 7 (ISUP- Grad 4/5)	Jeder GS (jeder ISUP-Grad)
und cT1-2a	oder cT2b	oder cT2c	cT3-4 oder cN+
Lokalisiertes PCa			Lokal fortgeschrittenes PCa

**Quelle:** Europäische Leitlinie für Prostatakarzinom 2018, European Society of Urology

## 5.1.8 Therapie des Prostatakarzinoms

Im Fall eines lokal begrenzten PCa ist eine kurative Therapie anzubieten. Zur Festlegung der Therapie ist die präoperative Risikostratifizierung des PCa nach d'Amico empfehlenswert. Abhängig vom Tumorrisikoprofil kann eine entsprechende Therapiemodalität oder Kombinationstherapie empfohlen werden (Tabelle 8). Die Patienten, die sich für eine kurative Therapie entschieden haben, sollen von einem Urologen und von einem Strahlentherapeuten über die Nachteile und Vorteile einer RPE und einer Radiatio aufgeklärt werden. Das Alter des Patienten, die vorhandenen Komorbiditäten, das Risikoprofil des Tumors und der Therapiewunsch des Patienten müssen zur Entscheidungsfindung berücksichtigt werden. Auch bei Patienten mit intermediate oder high risk Tumoren kann der RPE alleine oder als Kombinationstherapie eine Heilung des PCa erreichen.

**Tabelle 8.** Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms je nach Tumorrisikoprofil nach d'Amico (S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2019)

Stadien	Therapie
<b>Low-risk</b>	RPE
	Aktive Überwachung
	Perkutane Radiatio
	LDR-Brachytherapie
	Watchful waiting (beobachtendes Abwarten)
<b>Intermediate-risk</b>	RPE
	Perkutane Radiatio + antiandrogene Therapie für 4-6 Monate
	HDR-Brachytherapie + perkutane Radiatio
	Watchful waiting
<b>High-risk</b>	RPE
	Perkutane Radiatio + antiandrogene Therapie für 2-3 Jahre
	Watchful waiting

## 5.2 Radikale Prostatektomie

Die RPE ist weltweit die häufigste und effektivste Therapie des lokal begrenzten PCa. In einem frühen Tumorstadium stellt die RPE nicht nur eine kurative Therapie des PCa dar, sondern erzielt auch gute funktionelle Ergebnisse im Sinne einer erhaltenen Potenz und Kontinenz nach der Operation. Darüber hinaus wird das PSA als sensitiver Tumormarker verwendet, was die Tumornachsorge vereinfacht und das Auftreten eines biochemischen Rezidivs (BCR) oder Tumorprogression früh diagnostiziert. Die RPE kann auch bei lokal fortgeschrittenem PCa in selektierten Fällen eine kurative Option sein. Im Fall eines oligometastasierten PCa (bis fünf Knochenmetastasen, keine viszerale Metastasen) kann eine RPE bei resektablen Tumoren in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) durchgeführt werden.

Eine große randomisierte Arbeit aus Skandinavien (SPCG-4) zeigte, dass die RPE dem beobachtenden Zuwarten (watchfull waiting) bezüglich der Progression, des Auftretens von Metastasen und des PCa-spezifischen Überlebens überlegen ist [6]. Darüber hinaus wurde in der Arbeit von Kibel et al. geschlossen, dass die RPE bei lokalisiertem PCa im Vergleich zu externer Radiatio und Brachytherapie ein verlängertes Überleben erzielt [50]

### 5.2.1 Historische Daten

1867 führte Billroth die erste partielle Prostatektomie bei einem Prostatatumor durch. Die erste radikale perineale Prostatektomie wurde 1904 von Hugh Hampton Young in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Der retropubische Zugang wurde zuerst von Millin 1945 beschrieben. Initial war der Eingriff mit Blutungen, Inkontinenz und Impotenz verbunden [37]. Walsch et al. beschrieben 1983 die anatomische, nervenerhaltende retropubische RPE. Das chirurgische Verfahren basierte auf dem Verständnis der anatomischen Beziehungen zwischen den die Corpora cavernosa innervierenden Ästen des Beckenplexus und der lateralen Beckenfaszie [84]. Die erste laparoskopische RPE wurde vom Schuessler 1991 transperitoneal und die erste roboterassistierte RPE 2001 von Binder durchgeführt [37].

## **5.2.2 Technik der retropubischen deszendierenden radikalen Prostatektomie**

Im Klinikum Fulda wird als Standardmethode eine deszendierende retropubische RPE durchgeführt. Bis 2008 wurden manche Patienten auch durch den perinealen Zugangsweg operiert.

Die retropubische deszendierende RPE wird durch einen medianen Unterbauchschnitt 2cm unterhalb des Nabels bis zur Symphyse durchgeführt. Die Linea alba wird durchgetrennt und das Spatium Retzii und die fossae iliacae stumpf erweitert. Die Samenstränge werden mobilisiert und das Peritoneum nach kranial wegschoben. Als nächstes wird im Fall eines nicht nervenerhaltenden Vorgehens die pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Falls ein nervenerhaltender Eingriff geplant ist, wird die Lymphadenektomie nach der Prostataentfernung durchgeführt. Die standardisierte pelvine Lymphadenektomie umfasst die Lymphknotenstationen im Bereich der Fossa obturatoria und der Arteriae und Venen iliacae externae bis zur Iliakalbifurkation.

In unserer Klinik wird bei jedem Tumorrisikoprofil eine Lymphadenektomie durchgeführt. Danach erfolgt die Inzision der endopelviner Faszie beidseits und die Durchstechung des Plexus Santorini (Plexus venosus prostaticus) unter Belassung der puboprostatischen Ligamente. Die vordere Blasenhalbzirkumferenz wird durchtrennt und die Prostata von der Blase unter Schonung der Ostien abgesetzt. Im Anschluss werden die Samenblasen freigelegt und die Prostata vom Rektum abpräpariert. Die Prostatapfeiler werden beidseits ligiert und durchtrennt. Als nächstes erfolgen die apikale Resektion der Prostata und das Vorlegen der 6 Anastomosennähte. Schließlich werden der Blasenhalz rekonstruiert und die Anastomosennähte geknotet.

## **5.3 Biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie**

Das PSA wird seit Jahren als Tumormarker für die Nachsorge des PCa nach RPE verwendet. Ein PSA-Wiederanstieg nach RPE geht mit einem BCR einher. Die frühzeitige Diagnose eines BCR führt zu einer rechtzeitigen Salvage-Therapie des PCa.

Laut der S3-Leitlinie wird als BCR nach RPE ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf  $> 0,2$  ng/ml definiert.

Freedland et al. stellten fest, dass 86% der Patienten mit einem postoperativen PSA-Wert  $> 0,2$  ng/ml einen weiteren PSA-Anstieg innerhalb von drei Jahren erfahren [32]. 32% der Patienten entwickeln innerhalb von 10 Jahren nach RPE ein BCR [72].

### 5.3.1 Prognostische Faktoren

Die klinischen und histologischen Parameter, die mit dem Auftreten eines BCR assoziiert sind, sind ein präoperativer PSA-Wert  $>10$  ng/ml, ein Gleason-Score  $\geq 8$ , die Infiltration der Samenblase (pT3b) und positive Schnittränder (R1) im Prostatektomie-Präparat. Die Patienten, die über keinen der oben genannten Faktoren verfügen, haben ein 5-Jahres BCR-freies Überleben von 92,9%. Die Patienten, die über alle Risikofaktoren verfügten, haben ein 5-Jahres BCR-freies Überleben von 28,8% [58]. Bianco et al. legten fest, dass der Gleason-Score der einzige prognostische Faktor für das BCR des lokal begrenzten PCa ist [5].

### 5.3.2 Diagnostik des biochemischen Rezidivs

Eine biopsische Sicherung eines BCR nach RPE ist nicht erforderlich, da die Differenzierung zwischen einem Lokalrezidiv und einer Metastasierung durch Risikofaktoren erfolgt [31] (Tabelle 9).

**Tabelle 9.** Faktoren zur Differenzierung zwischen einem Lokalrezidiv und systemischen Rezidiv

Lokalrezidiv	Systemisches Rezidiv
PSA-Verdoppelungszeit $> 12$ Monate	PSA-Verdoppelungszeit $< 3$ Monate
Gleason Score $< 7$	Gleason Score: 8-10
PSA-Rezidiv $> 3$ Jahre nach RPE	PSA-Rezidiv $< 3$ Jahre nach RPE
Pathologisches Stadium bis pT3a	pT3b

Bezüglich der bildgebenden Diagnostik sollte nach der S3-Leitlinie kein Skelettszintigramm bei asymptomatischen Patienten mit PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml durchgeführt werden. Das Cholin PET-CT weist eine Detektionsrate von nur 65% bei PSA-Verdoppelungszeit von  $< 6$  Monaten auf [80]. Das  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA- PET/CT ist das sensitivste bildgebende Verfahren mit Detektionsraten von 58% bei einem PSA-Wert von 0,2-1 ng/ml und von 76% bei einem PSA-Wert von 1-2 ng/ml [63].

### **5.3.3 Therapie des biochemischen Rezidivs**

#### **Überwachung**

Laut der S3- Leitlinie ist die aktive Überwachung eine Option bei BCR nach RPE. Bei Patienten mit günstigen prognostischen Kriterien (PSA-Verdoppelungszeit  $>12$  Monate, BCR  $>3$  Jahre nach der Operation, Gleason- Score  $\leq 7$  und pathologisches Stadium  $< \text{pT3b}$ ) und einer Lebenserwartung unter 10 Jahren kann eine aktive Überwachung in Betracht gezogen werden.

#### **Salvage-Radiatio**

Die Salvage-Radiatio ist die einzige kurative Therapie und die Standardtherapieoption bei BCR nach RPE. Mehr als 60% der Patienten, die eine frühzeitige Salvage-Radiatio bei PSA  $< 0,5$  ng/ml erhalten, werden einen PSA-Wert im Nullbereich erreichen [64]. Die Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnose eines BCR eine Salvage-Radiatio erhalten, weisen im Vergleich zu den Patienten, die überwacht wurden, ein dreimal höheres PCa-spezifisches Überleben auf [81].

#### **Androgendeprivationstherapie**

Die ADT stellte keine Standardtherapie zur Behandlung eines BCR nach RPE dar. Entsprechend der S3-Leitlinien kann bei Fernmetastasierung und/oder PSA-Verdoppelungszeit  $< 3$  Monate und/oder symptomatischem Lokalrezidiv eine ADT in Betracht gezogen werden.

## **5.4 Persistierend erhöhter PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie und oligometastasiertes Prostatakarzinom**

Nach RPE sollte der PSA-Wert innerhalb von wenigen 6 Wochen unter der Nachweisgrenze abfallen, was für eine vollständige Entfernung des Tumors spricht. Die Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach RPE könnten entweder einen Residualtumor im Prostatabett oder okkulte Metastasen haben.

Ein persistierender PSA-Wert nach RPE stellt einen sehr ungünstigen prognostischen Faktor dar und ist mit einer systemischen Progression und zunehmender Mortalität assoziiert

[69] [51]. Eine Salvage-Radiotherapie sollte so schnell wie möglich durchgeführt werden [60]. Ein <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT dient der Differenzierung zwischen einem Residualtumor im Prostatabett und einer systemischen Progression, wobei die Detektionswahrscheinlichkeit gerade bei niedrigen PSA Werten  $\leq 0,5$  ng/ml niedrig ist (48%-56%) [63].

Zur multimodalen Therapie gehören die Salvage-Radiatio in Kombination mit einer ADT sowie in selektierten Fällen die Salvage-Lymphadektomie und die Radiatio der Metastasen.

Das oligometastasierte PCa ist durch das Vorhandensein von bis zu 5 Metastasen definiert und stellt ein Stadium zwischen einem lokalisierten und einem ausgeprägt metastasierten PCa dar [70]. Die Therapie des Primärtumors ist umstritten. Culp et al. berichteten über eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des karzinomspezifischen Überlebens nach RPE in Patienten mit metastasiertem PCa. Die Faktoren, die mit einer ungünstigen Prognose des Karzinoms assoziiert waren, beinhalteten das pT-Stadium, einen PSA-Wert  $>20$  ng/ml, ein Alter  $>70$  Jahre und positive Lymphknoten [22]. Die zytoreduktive RPE könnte Teil der multimodalen Therapie des oligometastasierten PCa sein. Die Patienten mit einem guten Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group), niedriger Tumormasse und gutem Ansprechen auf die neoadjuvante antihormonelle Therapie scheinen die besten Kandidaten für eine zytoreduktive RPE zu sein

[40]. Die systemische Therapie bleibt die Standardtherapie des oligometastasierten PCa. Die Art der Therapie ist von den Patienten- und Tumorcharakteristika abhängig. Bei der

laufenden prospektiven G-RAMMP Studie aus Deutschland wird ein großes Kollektiv von Patienten verfolgt, die bei metastasiertem PCa (bis 5 ossären Metastasen) eine RPE erhalten haben. Die Ergebnisse der Studie sind abzuwarten.

## **5.5 Karzinomspezifisches Überleben und Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie**

Das PCa weist einen protrahierten natürlichen Verlauf auf. Selbst im Fall eines BCR nach RPE ist die karzinomspezifische Mortalität genauso hoch wie die Gesamtmortalität. Das PCa-spezifische 5 und das 15-Jahres Überleben betragen 99% und 89% [4]. Gleason-Score, PSA-Wert und das Zeitintervall zwischen Operation und BCR korrelieren mit dem PCa-spezifischen Überleben nach RPE [78]. In einer unizentrischen retrospektiven Studie aus Deutschland wurden 4.391 Patienten nach RPE bei lokal fortgeschrittenem Pca und/oder lymphogen metastasiertem Stadium evaluiert. Das PCa spezifische 10-Jahres Überleben betrug auf 98%, obwohl 53% der Patienten ein BCR in den ersten 10 Jahren nach der Operation erlebten. Das Gesamtüberleben der Patienten betrug 10 Jahre nach der Operation 89% [46].

Bei 34% der Patienten mit BCR nach RPE treten Metastasen auf. Die durchschnittliche Latenzzeit zwischen dem BCR und dem Auftreten von Metastasen beträgt 8 Jahre [67]. Die 10-Jahres Gesamtüberlebensrate der Patienten ohne BCR nach RPE ist nicht signifikant höher als bei Patienten mit BCR. [49].

## 6 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die onkologischen Langzeitergebnisse nach offener RPE bei PCa aller Tumorrisikogruppen in einer großen Ausbildungsklinik zu evaluieren. Zur Qualitätskontrolle des PCa-Zentrums erfolgte zudem ein Vergleich mit den onkologischen Ergebnissen aus anderen internationalen PCa-Zentren.

Darüber hinaus gehörte zu den Zielen der Dissertation, klinische und histopathologische Tumorcharakteristika zu identifizieren, die die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und/oder von Metastasen des PCa erhöhen und das karzinomspezifische Überleben sowie das Gesamtüberleben beeinflussen.

Ein anderer Schwerpunkt beschäftigte sich mit der Frage, inwieweit Patienten mit ungünstigem Tumorrisikoprofil von einer RPE (entweder als Monotherapie oder Kombinationstherapie) langfristig profitieren können. Zum Validieren wurden die Patienten unseres Kollektivs, die sich einer RPE als Teil einer multimodalen Behandlung bei oligometastasiertem PCa unterzogen, analysiert.

# 7 Material und Methoden

## 7.1 Patientenkollektiv

### 7.1.1 Datenbank und Datenerhebung

Zwischen Januar 2008 und Dezember 2016 wurden in der Klinik für Urologie des Klinikums Fulda insgesamt 1.373 Patienten mit PCa aller Tumorrisikoprofile nach d'Amico einer RPE unterzogen. Alle Patienten wurden von sieben erfahrenen Operateuren operiert. Die histologische Diagnose erfolgte anhand einer transrektalen Prostatabiopsie oder als Zufallsbefund bei der transurethralen Resektion der Prostata (TUR-Prostata), zumal eine MR-Fusionsbiopsie in unserer Klinik seit September 2017 in Verfügung steht. Sieben Patienten wurden durch den perinealen Zugang operiert, diese Operationstechnik wird seit Mitte des Jahres 2008 nicht mehr angewendet. Vier Patienten wurden bei lokal fortgeschrittenem PCa zystoprostatektomiert. Alle anderen Patienten (1.362) haben sich einer offenen retropubischen RPE unterzogen. Fünf Patienten wurden aufgrund eines lokal fortgeschrittenen PCa neoadjuvant antihormonell therapiert. Diese Patienten wurden wegen des Downstagings des Tumors durch die antihormonelle Therapie von Anfang an ausgeschlossen. Darüber hinaus konnten bei 207 Patienten keine postoperativen Daten erhoben werden, sodass diese Patienten aus der Auswertung der Endpunkte der Doktorarbeit ausgeschlossen wurden.

Seit 2008 werden die Daten aller Patienten, die sich einer RPE in der Abteilung der Urologie des Klinikums Fulda unterziehen, in eine elektronische Datenbank im Rahmen des Prostatakarzinomzentrums prospektiv eingegeben. Postoperativ wird der PSA-Wert in dreimonatlichen Abständen für ein Jahr kontrolliert. Bei unauffälligem PSA-Wert wird die Tumornachsorge halbjährig für die nächsten 2-3 Jahre und dann jährlich durchgeführt. Die Ergebnisse der Tumornachsorge werden durch den behandelnden niedergelassenen Urologen postalisch an das PCa-Zentrum des Klinikums Fulda weitergegeben. Im Fall eines BCR, der Entwicklung von Metastasen, der additiven Therapie oder des Todes der Patienten wird dies mitgeteilt. Die perioperativen Daten der Patienten (präoperativer PSA Wert, TNM-Klassifikation, adjuvante Therapie) werden von geschultem Personal des

Prostatakarzinomzentrums des Klinikums Fulda erfasst und in EXCEL-Tabellen im Programm Alcedis MED (Alcedis GmbH, Gießen, Deutschland) aufgelistet. Die postoperativen Daten und der Verlauf der Patienten werden von den niedergelassenen Kollegen postalisch mitgeteilt und vom Personal des Prostatakarzinomzentrums in die Datenbank des Programms Alcedis MED eingegeben. Somit können die Daten der Patienten von den Ärzten jederzeit abgerufen und erhoben werden. Zur Vervollständigung und genauer Überprüfung der erhobenen Daten wurde das Krankenhausinformationssystem medico® (Cerner, Idstein, Deutschland) verwendet und Besuche bei niedergelassenen Urologen in Landkreis Fulda durchgeführt. Die Datenaufbereitung erfolgte in einer anonymisierten Form.

## **7.1.2 Einschusskriterien/Ausschlusskriterien**

### **Einschlusskriterien**

1. Patienten, die sich vom Januar 2008 bis zum Dezember 2016 einer RPE unterzogen.
2. Patienten, die sich bei lokal fortgeschrittenem PCa einer Zystoprostektomie unterzogen.

### **Ausschlusskriterien**

1. Patienten, bei denen in Zystoprostektomie-Präparat aufgrund eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase, ein inzidentelles PCa diagnostiziert wurde, da in diesem Fall das Urothelkarzinom für die Prognose der Patienten ausschlaggebend war.
2. Patienten, die sich als Salvage-Therapie nach Radiatio einer RPE unterzogen.
3. Patienten, die neoadjuvant antihormonell behandelt wurden.

## **7.2 Methodik**

Bei Patienten mit einem lokal begrenzten PCa und mit einer Lebenserwartung >10 Jahre wird im PCa-Zentrum des Klinikums Fulda eine kurative Therapie empfohlen. Neben der RPE wird im Beisein eines Strahlentherapeuten die Option einer Radiatio der Prostata (externe Radiatio oder Brachytherapie) gegebenenfalls mit kombinierter ADT diskutiert.

Bei Patienten mit einem low-risk PCa wird auch die Möglichkeit einer aktiven Überwachung diskutiert. Mit den Patienten wird ausführlich über Risiken und Nutzen jeder Therapie diskutiert und anschließend eine gemeinsame Therapieentscheidung getroffen. Bei Patienten mit einem lymphatisch metastasierten PCa ist die RPE Teil der multimodalen Therapie (ADT mit/ohne adjuvante Radiatio). Sind Metastasen vorhanden (oligometastasiertes PCa), wird bei jungen Patienten und selektierten Fällen eine RPE im Rahmen einer multimodalen Therapie diskutiert. Für das oligometastasierte PCa existieren in der Literatur mehrere Definitionen. Als oligometastasiertes PCa wurde in unserer Arbeit ein PCa mit wenigen als fünf nicht-lokoregionären Metastasen definiert. Alle Patienten mit PCa werden prä- und postoperativ in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und diskutiert.

Ein Skelettszintigramm wird bei einem PSA-Wert  $>10\text{ng/ml}$  durchgeführt und bei Patienten mit high-risk PCa ein weiteres Staging mittels Computertomographie (CT) (Thorax, Abdomen, Becken) und MRT vom Becken durchgeführt.

Der Erhalt des neurovaskulären Bündels wird bei klinischem Stadium  $\leq\text{cT2c}$ , PSA-Wert  $\leq 10\text{ng/ml}$  und Gleason-Score  $\leq 7$  angestrebt. Voraussetzung ist eine gute erektile Funktion präoperativ. Intraoperativ wird die Prostata zur histologischen Schnellschnittuntersuchung verschickt, sodass im Falle einer Kapselüberschreitung das neurovaskuläre Bündel der ipsilateralen Seite nachreseziert werden kann.

Alle Patienten wurden von sieben erfahrenen Urologen operiert. Bei Patienten, die durch den perinealen Zugangsweg operiert wurden oder durch Voroperation ausgeprägte Verwachsungen hatten, wurde keine Lymphadenektomie durchgeführt.

Bei allen anderen Patienten wurde in Abhängigkeit vom Tumorrisikoprofil eine pelvine Lymphadenektomie oder extendierte pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung und Tumorklassifikation der Prostatabiopsien und der Prostektomie-Präparaten erfolgte nach der histopathologischen Klassifikation nach dem modifizierten Gleason-Score [26] und nach UICC TNM Klassifikation 7. Auflage (2010) [76] durch das Institut für Pathologie des Klinikums Fulda. Die Prostektomie-Präparate, die nach UICC TNM Klassifikation 6. Auflage [77] klassifiziert wurden, wurden reklassifiziert. Eine R1-Resektion wurde bei dem RPE-Präparat gewertet, wenn die Schnittländer des Präparates bei der endgültigen Histologie tumorbefallen waren.

War eine adjuvante Radiatio oder Salvage-Radiatio bei BCR notwendig, wurde diese in den meisten Fällen in der Strahlenklinik des Klinikums Fulda mit einer Dosis von 66,6 Gray durchgeführt. Wurden histopathologisch positiven Lymphknoten (pN1) gefunden,

wurde eine ADT nach entsprechender Aufklärung und Präferenz des Patienten entweder mit GnRH-Analoga oder mit einem peripheren Antiandrogen (Bicalutamid oder Flutamid) für zwei Jahre empfohlen. Die PSA-Verlaufskontrollen und die Tumornachsorge erfolgten entweder durch die niedergelassenen Urologen oder durch unsere urologische Ambulanz.

Ein BCR nach RPE wurde leitliniengemäß diagnostiziert, wenn in zwei konsekutiven PSA-Messungen postoperativ ein PSA-Wert  $\geq 0,2$  ng/ml dokumentiert wurden.

Als klinische Tumorprogression wurde gewertet, wenn der PSA-Wert nach der Operation nicht abgefallen, sondern angestiegen ist und die Patienten bildmorphologisch Metastasen oder ein Lokalrezidiv entwickelten.

Erfolgte eine Radiatio der Prostataloge in den ersten 6 Monaten nach der Operation, wurde diese als adjuvante Radiatio gewertet. Eine Salvage-Radiatio lag vor, wenn eine Radiatio der Prostataloge aufgrund eines PSA-Rezidivs  $\geq 6$  Monate nach der RPE durchgeführt wurde. In analoger Weise wurde zwischen der adjuvanten und Salvage-ADT differenziert. Die Endpunkte der Doktorarbeit waren das BCR-freie Überleben, die Latenzzeit zwischen BCR und der Entwicklung von Metastasen, das karzinomspezifische Überleben und das Gesamtüberleben.

Zur Homogenisierung des Kollektivs und zur Minimierung der Stichprobenverzerrung wurden die Patienten entsprechend ihres Risikos klassifiziert. Aufgrund der Tatsache, dass bei 28% der Patienten mit einem klinischen Stadium cT1c ein organüberschreitendes Karzinom ( $>pT3a$ ) im endgültigen Prostatektomie-Präparat nachgewiesen wurde und bei 27,7 % ein Upgrading des Gleason-Scores im Prostatektomie-Präparat zu sehen war, wurde auf eine Risikostratifizierung der Patienten nach d'Amico verzichtet. Stattdessen wurden die Patienten nach den histopathologischen Charakteristika (pT-Stadium und Gleason-Score) des Prostatektomie-Präparats in zwei modifizierte Risikogruppen (low- und high-risk) aufgeteilt.

Die Patienten der ersten Gruppe wiesen prognostisch günstige Faktoren auf: PSA-Wert 0-20 ng/ml und lokal begrenzter Tumor (pT2) und Gleason-Score 6-7b und keine Lymphknotenmetastasen (pN0).

Die Patienten der zweiten Gruppe wiesen folgende Charakteristika auf: PSA-Wert  $>20$ ng/ml, und/oder lokal fortgeschrittener Tumor ( $\geq pT3a$ ) und/oder Gleason-Score 8-10 und/oder Lymphknotenmetastasen (pN1) (Tabelle 10).

**Tabelle 10.** Gruppierung der Patienten nach prognostischen Risikofaktoren

Gruppen	PSA		pT Stadium		Gleason		pN
<b>Gruppe 1</b>	0-20	+	pT2	+	6-7b	+	0
<b>Gruppe 2</b>	>20	+/oder	pT3a, pT3b, pT4	+/oder	≥8	+/oder	1

Die Literaturrecherche für die vorliegende Arbeit erfolgte ausschließlich in den Datenbanken PubMed und Wiley online library mit folgenden Schlüsselwörtern: prostate cancer AND/OR radical prostatectomy AND/OR biochemical recurrence AND/OR biochemical free survival AND/OR prostate cancer-specific survival AND/OR overall survival AND/OR persistent PSA.

### 7.3 Statistische Auswertungen

Die statistischen Analysen erfolgten anonymisiert mit dem Statistikprogramm SPSS Version 11.5 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die statistischen Tests wurden mit dem Programm MEDAS (C. Grund, Margetshöchheim) berechnet.

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven, deskriptiv projizierten Studie wurden folgende Tests verwendet:

1. **Chi-Quadrat Test.** Die Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde nach dem Prinzip des Chi-Quadrat-Tests nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. [39]. Bei einer 4-Felder-Tafel wurde der exakte **Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates** berechnet und bei größeren Tafeln der **exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel**.
2. **U-Test nach Mann und Whitney.** Dieser Test wurde zum Vergleich eines Messwertes zwischen zwei Gruppen verwendet.

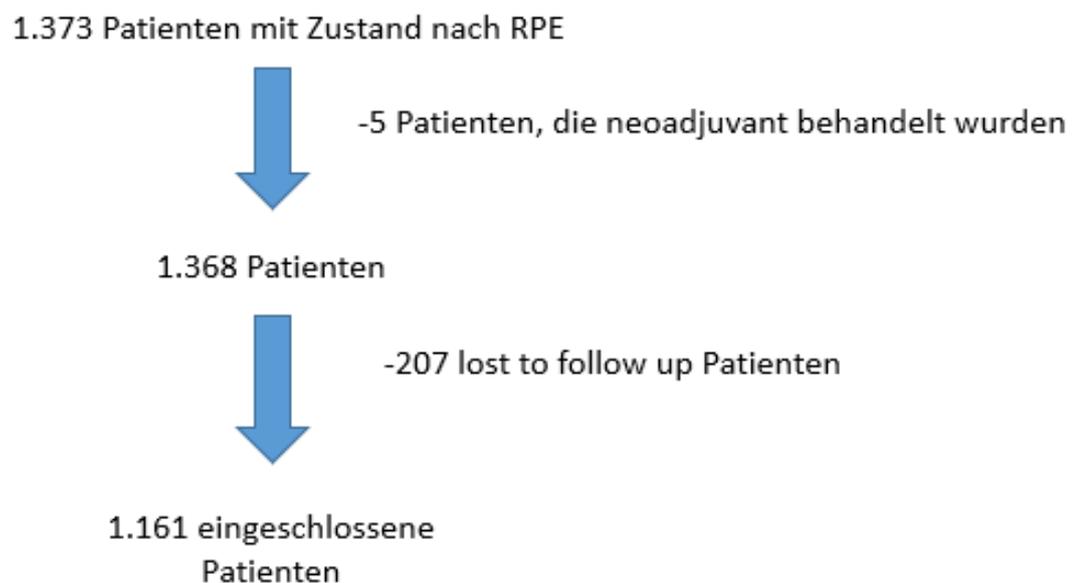
3. **Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier.** Aus der Beobachtungszeit der überlebenden Patienten und der Überlebenszeit der Verstorbenen ab dem Zeitpunkt der Operation bzw. nach Feststellen eines Rezidivs, wurde für alle Zeitpunkte vom Beginn der Beobachtungszeit bis zum Ausscheiden des letzten Patienten der Anteil derjenigen Patienten geschätzt, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren. Diese Überlebenswahrscheinlichkeit umfasste auch solche Patienten, die bereits vorher lebend ausgeschieden sind. Dieses Verfahren erlaubte auch den Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Gruppen, die mit **dem Log-Rank-Test** oder **Tarone-Test** evaluiert wurden.
4. **Die multivariate Cox-Regressions-Überlebensanalyse.** Diese Methode berechnete aus der Zeit bis „last seen“ und mehreren angegebenen Variablen, den Prediktoren, den sogenannten Prognose-Index. Die Prediktor-Variablen sollten normalverteilt oder bivariat sein. Das Ergebnis war eine Serie von Tabellen mit den Angaben  $\beta$ , Risikoverhältnis (= Hazard-Ratio = HR) und p-Wert. Die multivariate Überlebensstatistik wurde mit allen vorgegebenen Prediktoren begonnen und nach Entfernung des jeweils schlechtesten Prediktors solange fortgeführt, bis alle Prediktoren statistisch signifikant waren.

**Ein Konfidenzintervall (CI)** wurde berechnet, um die Güte eines Schätzwertes zu beurteilen. Ein 95%-Konfidenzintervall gibt den Bereich an, der mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit den ermittelten Parameter überdeckt. Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lilliefors verwendet. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als signifikant definiert und das Ergebnis als wesentlich interpretiert [38].

## 8 Ergebnisse

Zwischen dem 1. Januar 2008 und dem 31. Dezember 2016 haben sich in der Abteilung für Urologie des Klinikums Fulda 1.373 Patienten einer RPE unterzogen. Insgesamt wurden die prä- und perioperativen Daten von 1.368 Patienten erhoben und evaluiert. 207 Patienten mussten wegen fehlender postoperativer Daten von der Auswertung der Endpunkte der Doktorarbeit exkludiert werden. Zum Schluss wurden in die Auswertung der Doktorarbeit 1.161 eingeschlossen (Abb. 2). Diese Patienten konnten von 6 Monaten bis 131 Monaten postoperativ verfolgt werden. Der Median der Nachbeobachtungsperiode betrug 75 Monate (68%-CI = 39-114 Monate).

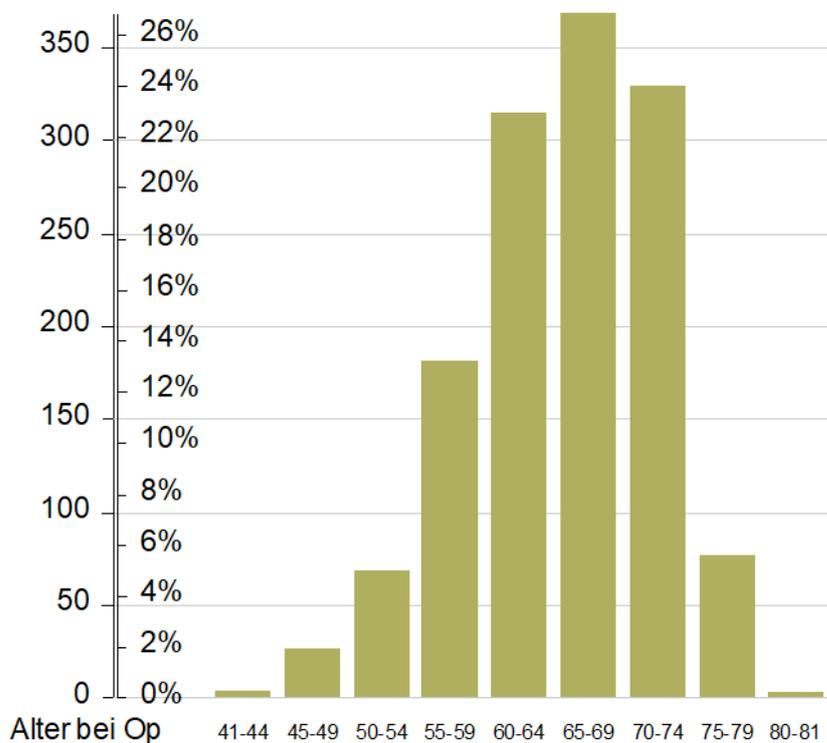
**Abbildung 2.** Patientenalgorithmus der Studie



## 8.1 Präoperative und perioperative Patientencharakteristika

Insgesamt wurden die prä- und perioperativen Daten von 1.368 Patienten erhoben und evaluiert. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag bei 65,6 Jahren (Abb. 3). Der mittlere PSA-Wert betrug 11,8 ng/ml und das mittlere Prostatavolumen 41,2 ml (Tabelle 11).

**Abbildung 3.** Alter der Patienten im Zeitpunkt der RPE



Jede Säule stellt Anzahl und Prozentsatz der Patienten in der genannten Altersgruppe. N= 1.368.

**Tabelle 11.** Alter, PSA und Prostatavolumen (PV)

	n	Median	68%CI	Min	Max
<b>Alter (Jahre)</b>	1.368	66,3	58,6-72,6	41	81
<b>PSA (ng/ml)</b>	1.368	7,3	4,8-14	0,01	271
<b>PV (ml)</b>	1.368	36	24-60	9	280

57,3% der Patienten hatten ein organbegrenzt (pT2-Stadium) und 42,7% ein organüberschreitendes Karzinom ( $\geq$  pT3a). Ein Gleason-Score von 6 wurde bei 43,7% der Patienten, ein Gleason-Score von 7a bei 26,2%, ein Gleason-Score von 7b bei 14,5%, ein Gleason-Score von 8 bei 7,5% und ein Gleason-Score von 9 und 10 bei 8,1% der Patienten diagnostiziert. 12,2% der Patienten wiesen Lymphknotenmetastasen (pN1-Stadium) und drei Patienten entfernte Metastasen im Zeitpunkt der Operation auf. Eine nervenschonende Operation wurde bei 537 (39,2%) Patienten durchgeführt und eine tumorrandfreie Resektion (R0) konnte bei 1.126 Patienten (82,31 %) erreicht werden. 597 Patienten (51,42%) wurden in die low-risk und 564 Patienten (48,58%) in die high-risk Gruppe eingestuft. In Tabelle 12 sind die Charakteristika des Patientenkollektivs zusammengefasst.

**Tabelle 12.** Prä- und perioperative Charakteristika der 1.368 Patienten

Patientendaten		n	%
<b>cT</b>	cT1c	760	55,6
	cT2	510	37,3
	cT3	98	7,0
<b>cM</b>	cM0	1.365	99,8
	cM1	3	0,2
<b>Gleason-Score der Biopsie</b>	6	807	59
	7a	315	23
	7b	114	8,3
	8	66	4,8
	9	60	4,4
	10	6	0,5
<b>Nervenerhaltende OP</b>	nein	838	60,8
	einerseits	199	14,5
	beiderseits	338	24,7

<b>Zugangsweg</b>	perineal	7	0,5
	Zystoprostatektomie	4	0,3
	retropubisch	1.357	99,2
<b>pT</b>	pT2	784	57,3
	pT3a	368	26,9
	pT3b	171	12,5
	pT4	45	3,3
<b>pN</b>	pN0	1.192	87,8
	pN1	165	12,2
	pNx	11	-
<b>R-Status</b>	R0	1.126	82,3
	R1	242	17,7
<b>Gleason-Score (Präparat)</b>	6	598	43,7
	7a	359	26,2
	7b	198	14,5
	8	103	7,5
	9-10	110	8,1
<b>Prognosegruppe</b>	low-risk	597	51,4
	high-risk	564	48,6

### 8.1.1 Gleason-Score

Der präoperative Gleason-Score (konventionelle Prostatabiopsie oder TUR-P) wurde mit dem Gleason-Score des RPE-Präparates verglichen. In 67,4 % der Fälle wurde eine Übereinstimmung, in 27,7% der Fälle ein Upgrading und in 4,9 % der Fälle ein Downgrading des Gleason-Scores beobachtet (Tabelle 13).

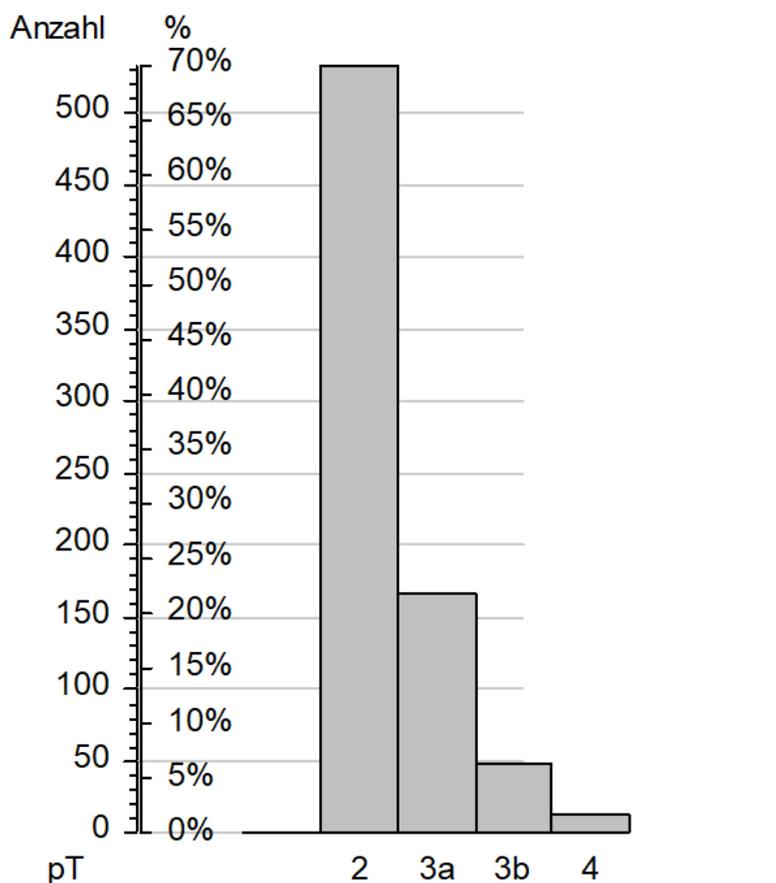
**Tabelle 13.** Korrelation des prä- mit dem postoperativen Gleason-Score

Gleason-Score der Biopsie		n	%
	downgraded	67	4,9
	übereinstimmend	922	67,5
	upgraded	379	27,7

### 8.1.2 cT1c und pT-Stadium

Bei 760 Patienten mit einem bioptisch gesicherten PCa wurde präoperativ mittels DRU ein klinisches Stadium cT1c (nicht tastbarer Tumor) zugeordnet. Bei 28 % dieser Patienten wurde bei der endgültigen histologischen Untersuchung ein organüberschreitender Tumor ( $\geq$ pT3a) diagnostiziert, was eine klinische Unterschätzung des Tumors andeutet (Abb. 4).

**Abbildung 4.** pT-Stadium bei cT1c-Tumoren



### 8.1.3 Resektionsstatus (R)

Eine R0-Resektion war das Hauptziel der Operation. Im Fall eines nervenerhaltenden Eingriffs wurde das Präparat zur Schnellschnittuntersuchung verschickt und bei tumorbefallenen Schnitträndern das ipsilaterale neurovaskuläre Bündel nachreseziert. Das pT-Stadium des Tumors und der Gleason-Score waren bei der univariaten Statistik mit den positiven Schnitträndern (R1-Resektion) statistisch signifikant assoziiert, obwohl bei den Patienten mit einem Gleason-Score von 8 seltener eine R1-Resektion im Vergleich zu den Patienten mit einem Gleason-Score von 7b beobachtet wurde. Zwischen der high- und low-risk Gruppe der Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des R1-Resektionsstatus (Tabelle 14).

**Tabelle 14.** Resektionsstatus nach pT-Stadium, Gleason-Score und Prognosegruppe

		R0		R1		p
		n	%	n	%	
<b>pT</b>	pT2	733	93,5	51	6,5	<0,0000005
	pT3a	265	72	103	28	
	pT3b	103	60,2	68	39,8	
	pT4	25	55,6	20	44,4	
<b>Gleason-Score</b>	6	546	91,3	52	8,7	<0,0000005
	7a	297	82,7	62	17,3	
	7b	146	73,7	52	26,3	
	8	83	80,6	20	19,4	
	9	53	51,5	50	48,5	
	10	1	14,3	6	85,7	
<b>Prognosegruppe</b>	low-risk	554	92,8	43	7,2	<0,0000005
	high-risk	392	69,5	172	30,5	

p-Wert mit dem Chi-Quadrat Test berechnet

## 8.1.4 Adjuvante Therapie

Bei 24,1% (330/1.368) der Patienten wurde eine adjuvante Therapie durchgeführt. Die adjuvante Therapie erfolgte entweder in Form einer Radiatio (43,9 %), einer ADT (GnRH Analogon, nicht steroidales Antiandrogen oder Orchiectomie) (29,6 %) oder einer kombinierten Therapie mit ADT und Radiatio (26,3 %) (Tabelle 15).

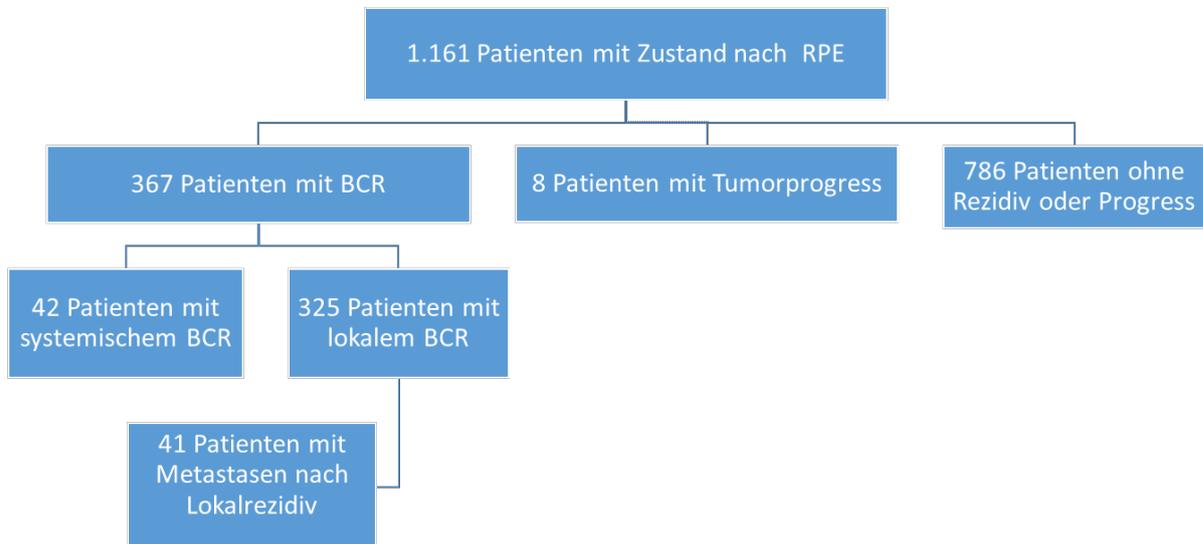
**Tabelle 15.** Adjuvante Therapie

Art der Therapie				
adjuvant	Radiatio	ADT	n	%
nein	-	-	1.038	75,9
ja	+	-	145	10,6
	-	+	98	7,2
	+	+	87	6,4

## 8.2 Biochemisches Rezidiv

31,6 % der Patienten (367/1.161) erlebten nach RPE eine BCR. 88,5% (325/367) der Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv und 11,5% (42/367) ein systemisches Rezidiv. Bei 41 Patienten (12,6%) wurden nach Lokalrezidiv des PCa Metastasen diagnostiziert. 8 Patienten, die postoperativ einen persistierenden PSA-Wert aufwiesen und einen klinischen Tumorprogress nach der Operation entwickelten, wurden per Definition in die Gruppe der Patienten mit BCR nicht eingeschlossen und separat ausgewertet (Abb. 5).

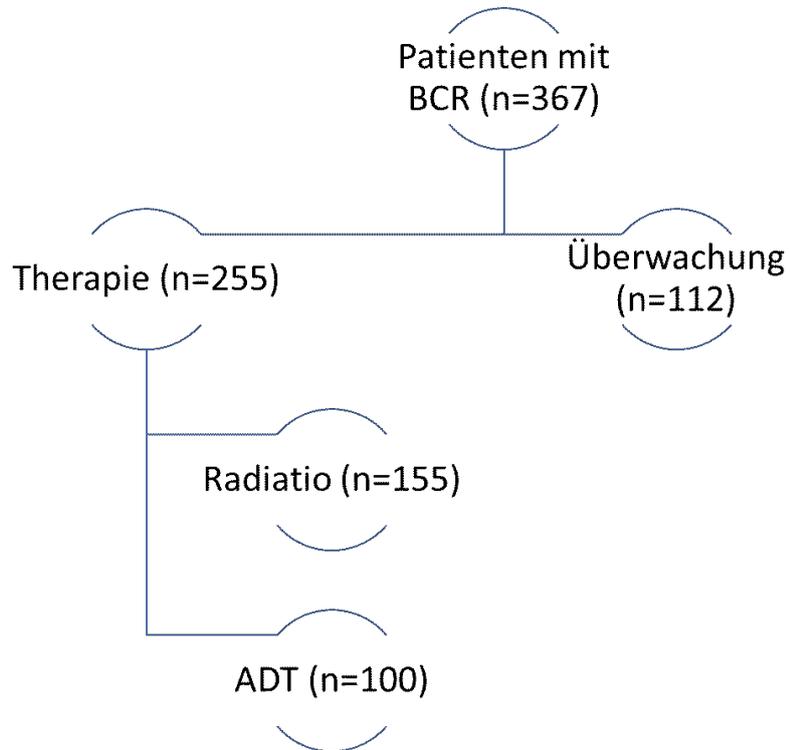
**Abbildung 5.**Diagramm der Patienten mit BCR nach RPE



Die Zeit bis zum BCR betrug 6 bis 120 Monate. Die mittlere Zeit betrug  $36,6 \pm 23,0$  Monate, der Median war 32 Monate mit einem 68%-CI von 15-60 Monate.

Circa 30% der Patienten mit BCR wurden überwacht, die restlichen 70 % erhielten eine Salvage-Therapie in Form einer externen Radiatio oder einer ADT (primäre Therapie) (Abb. 6).

**Abbildung 6.** Management der Patienten mit BCR nach RPE

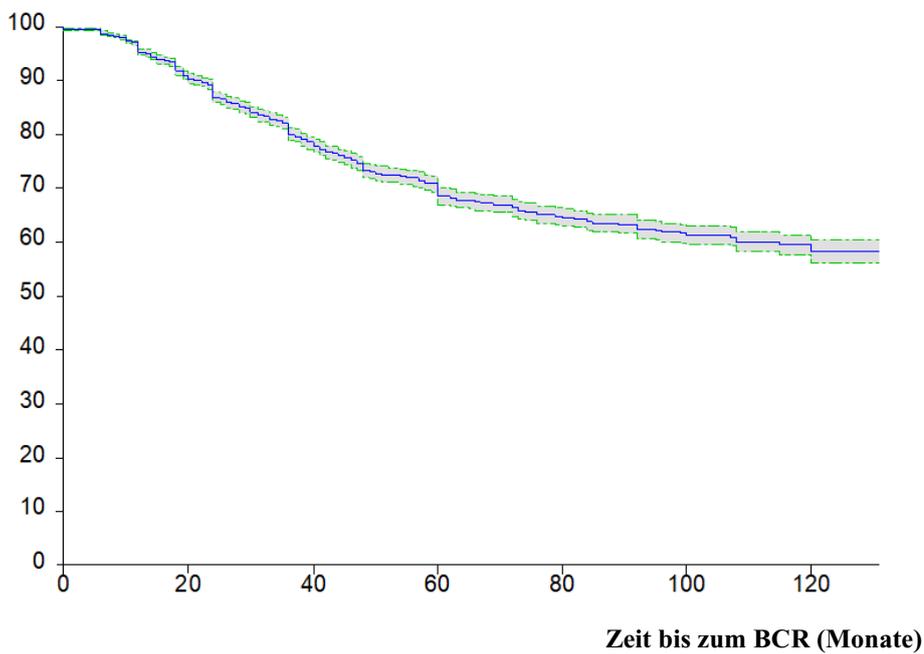


### 8.2.1 BCR-freies Überleben

Das Zeitintervall bis zum Auftreten eines BCR betrug 6 bis 120 Monate nach RPE. Der Median betrug 32 Monate. Die BCR-freie 2-, 5- und 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs betrug 86,9%, 68,6% und 58,2%; bei den Patienten der low risk-Gruppe betrug sie 90%, 77,7% und 68,4% und bei high-risk Gruppe 84,3%, 58,8% und 47,0% (Abb. 7) (Abb. 8) (Tabelle 16).

**Abbildung 7.** Kaplan-Meier-Analyse des BCR-freien Überleben aller Patienten

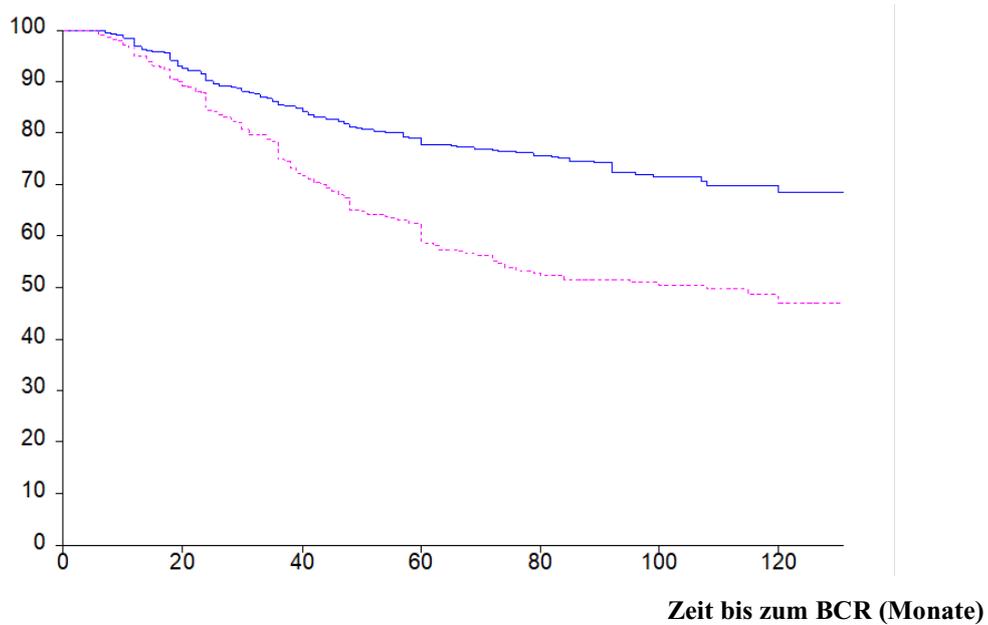
BCR-freie Überlebenschance [%]



**Kaplan-Meier Kurve.** Die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich (CI 95%) der Rate nach oben und unten. N = 1.161 Patienten.

**Abbildung 8.** Kaplan-Meier-Analyse des BCR-freien Überlebens nach Prognosegruppe

BCR-freie Überlebenschance [%]



**Kaplan-Meier Kurve je nach Prognosegruppe.** — = low-risk, - - - = high-risk

**Tabelle 16.** BCR-freies Überleben 2, 5 und 10 Jahre nach RPE

BCR-freies Überleben						
	Gesamtkollektiv		low-risk		high-risk	
	n=1.153		n=597		n=556	
Zeit	n	%	n	%	n	%
0	1.153	100	597	100	556	100
2	1.029	86,9	543	90,0	486	84,3
5	550	68,6	324	77,7	226	58,8
10	83	58,2	50	68,4	33	47,0

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch rezidivfreien Patienten, aufgeteilt nach Prognosegruppe.  $p < 0,0000005$  im log-rank-Test.

## 8.2.1.1 Prognostische Faktoren

### 8.2.1.1.1 PSA-Wert

Die univariate Statistik zeigte, dass das Auftreten eines BCR mit dem PSA-Wert signifikant korreliert. Der PSA-Mittelwert betrug 10,6 ng/ml bei den Patienten ohne und 14,7 ng/ml bei den Patienten mit BCR. Zur statistischen Auswertung wurden die Patienten in drei PSA-Gruppen aufgeteilt (PSA: 1-10 ng/ml, PSA: 10-20 ng/ml und PSA > 20 ng/ml) (Tabelle 17) (Abb. 9).

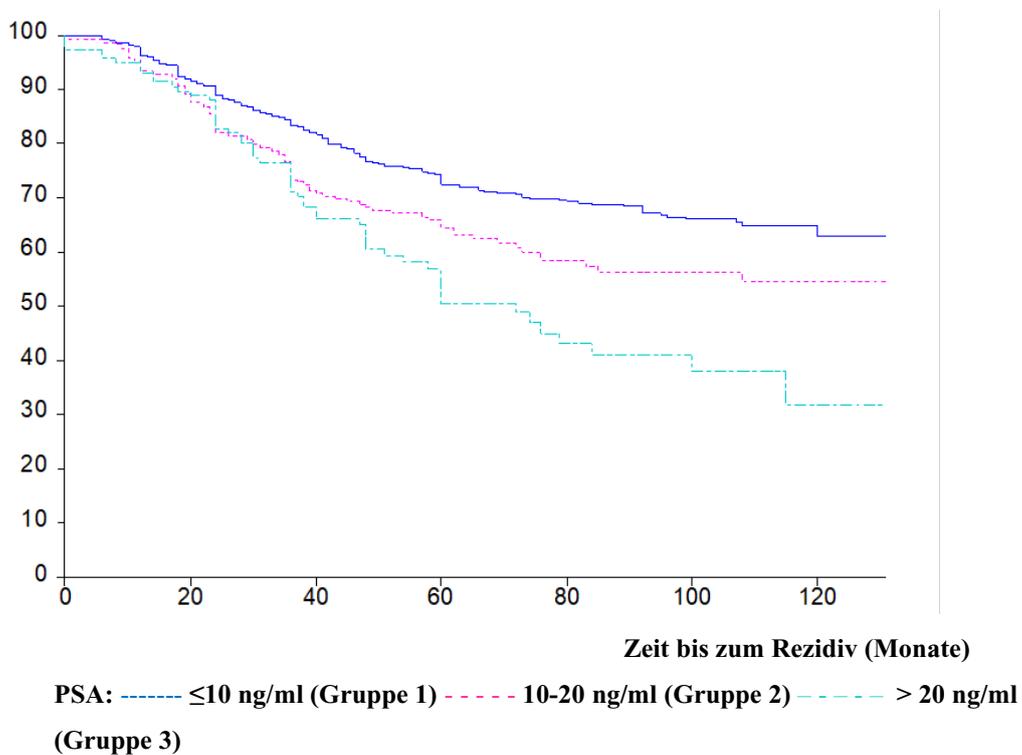
**Tabelle 17.** PSA und BCR

BCR	n	PSA (MW)	p
nein	786	10,6	
ja	367	14,7	<0,000005
<b>n=1.161</b>			

p mit dem U-Test nach Mann und Whitney berechnet

**Abbildung 9.** Kaplan-Meier-Analyse des BCR-freien Überlebens nach PSA-Gruppen

BCR-freie Überlebenschance [%]



Das BCR-freie 10-Jahres Überleben der Patienten betrug 63,0 % in Gruppe 1, 54,7 % in Gruppe 2 und 32,5% in Gruppe 3. Zwischen den PSA-Gruppen 2 und 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des BCR-freien Überlebens (Tabelle 18).

**Tabelle 18.** PSA und BCR-freies Überleben

PSA							
Zeit	Gesamt	<10 ng/ml		10-20 ng/ml		>20 ng/ml	
		n	%	n	%	n	%
0	1.153	805	100	235	100	113	100
2	1.029	726	89,0	201	82,5	102	85,0
5	550	406	72,4	99	64,7	45	51,9
10	83	65	63,0	14	54,7	4	32,5

**p = 0,000003 im Test auf Trend nach Tarone. N = 1161**

**Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test**

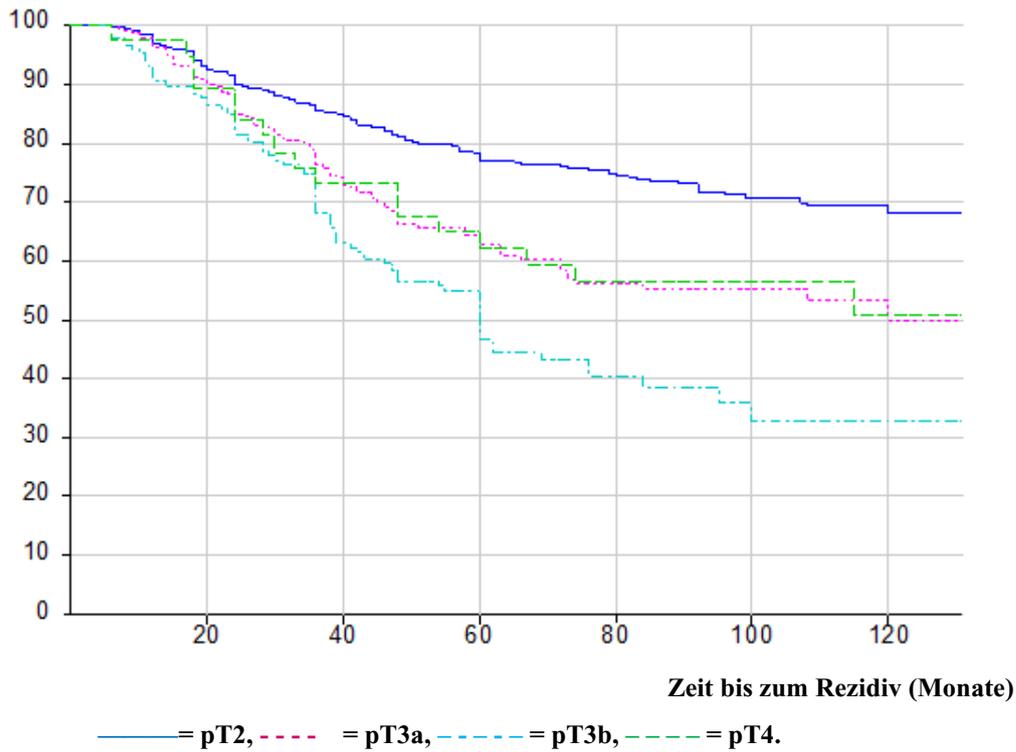
- Gruppe 1 vs 2: p = 0,0035
- Gruppe 1 vs 3: p = 0,000010
- Gruppe 2 vs 3: p = 0,086

**8.2.1.1.2 pT-Stadium**

Das pT-Stadium war mit dem BCR-freien Überleben signifikant assoziiert. Zwischen den Patienten mit pT3 und pT4 Tumoren war kein signifikanter Unterschied im BCR-freien Überleben zu sehen (Abb. 10). Die Patienten mit pT3b-Stadium wiesen mit einem BCR-freien 10-Jahres Überleben von 32,7% die ungünstigste Prognose auf (Tabelle 19).

**Abbildung 10.** Kaplan-Meier-Analyse des BCR freien Überlebens nach pT-Stadium

BCR-freie Überlebenschance [%]



**Tabelle 19.** pT und BCR-freies Überleben

pT									
Zeit	Gesamt	pT2		pT3a		pT3b		pT4	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
0	1.153	653	100	317	100	146	100	37	100
2	1.029	594	90,0	279	84,8	123	81,5	33	83,8
5	550	349	76,9	123	62,6	54	46,6	24	62,1
10	83	56	67,8	15	49,7	7	32,7	5	50,9

Test auf Trend nach TARONE:  $p = 0,000$

**Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test**

- pT2 vs. pT3a:  $p = 0,000002$
- pT2 vs. pT3b:  $p = 0,000000$

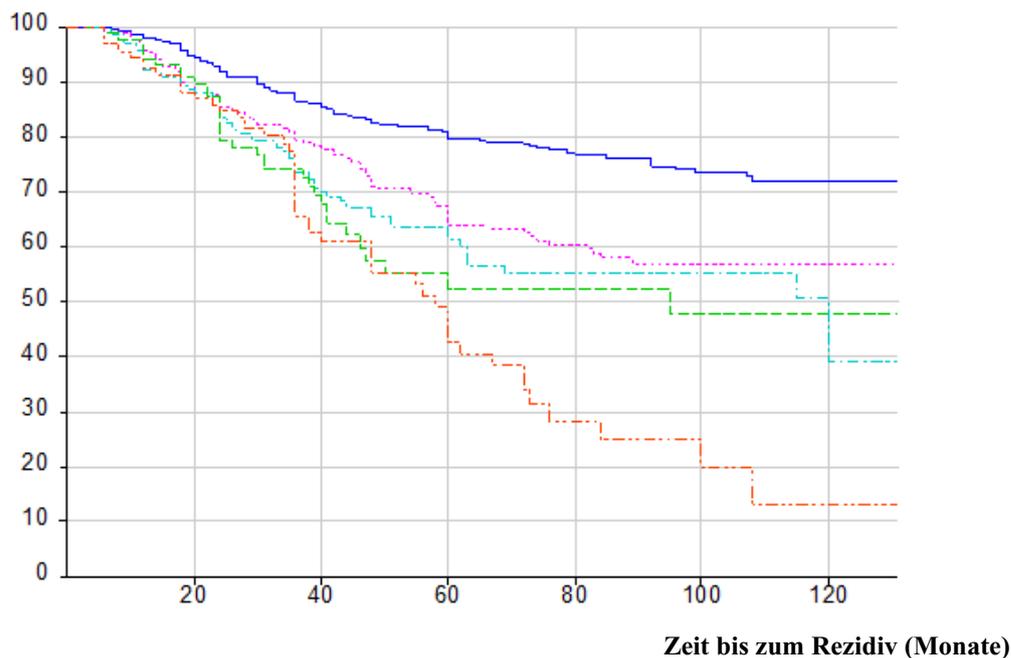
- pT2 vs. pT4:  $p = 0,032$
- pT3a vs. pT3b:  $p = 0,0049$
- pT3a vs. pT4:  $p = 0,93$
- pT3b vs pT4:  $p = 0,082$

### 8.2.1.1.3 Gleason-Score

Der Gleason-Score der RPE war mit dem BCR-freien Überleben signifikant assoziiert. Zwischen den Patienten mit Gleason-Score 7a und 7b, 7(a und b) und 8 sowie 8 und 9-10 war der Unterschied jeweils nicht signifikant. Das BCR-freie 10-Jahres Überleben bei Gleason-Score 6, 7a, 7b, 8 und 9-10 betrug 71,9%, 56,9 %, 39,2%, 47,7% und 13,2% (Abb. 11) (Tabelle 20).

**Abbildung 11.** Kaplan-Meier Analyse des BCR-freien Überlebens nach Gleason-Score

BCR-freie Überlebenschance [%]



Postoperativer Gleason-Score. — = 6, - - = 7a, - · - = 7b, - · - = 8, - · - = 9 oder 10.

**Tabelle 20.** Gleason-Score und BCR-freies Überleben

Gleason-Score											
Zeit	Gesamt	6		7a		7b		8		9-10	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	1.153	498	100	309	100	167	100	87	100	92	100
2	1.029	459	91,7	269	85,3	146	83,2	76	79,3	79	84,7
5	550	319	79,6	128	63,8	58	61,3	22	52,4	23	42,7
10	83	52	71,9	17	56,9	9	39,2	3	47,7	2	13,3

Test auf Trend nach TARONE:  $p = 0,000000$

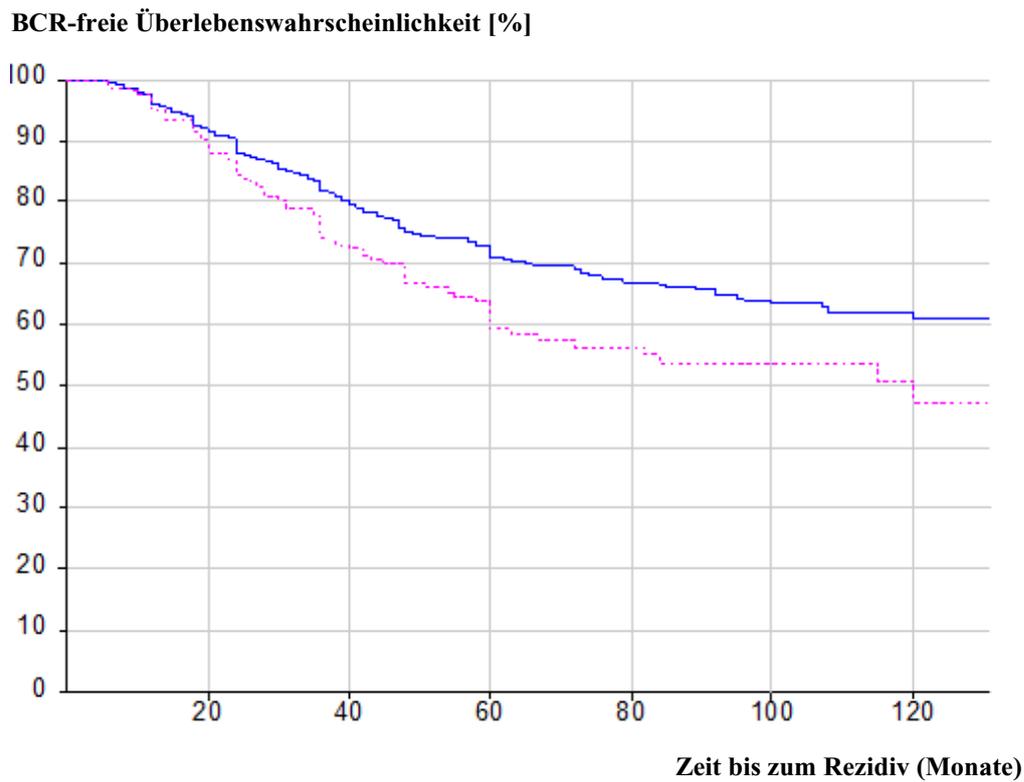
#### Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test

- Gleason 6 vs. 7a:  $p = 0,000009$
- Gleason 6 vs. 7b:  $p = 0,000000$
- Gleason 6 vs. 8:  $p = 0,000003$
- Gleason 6 vs. 9-10:  $p = 0,000000$
- Gleason 7a vs. 7b:  $p = 0,17$
- Gleason 7a vs. 8:  $p = 0,079$
- Gleason 7a vs. 9-10:  $p = 0,000053$
- Gleason 7b vs. 8:  $p = 0,56$
- Gleason 7b vs. 9-10:  $p = 0,012$
- Gleason 8 vs. 9-10:  $p = 0,15$

#### 8.2.1.1.4 pN-Stadium

Das pN1-Stadium war ebenfalls bei der univariaten Statistik mit dem BCR freien Überleben signifikant assoziiert. Das BCR-freie 10-Jahres Überleben betrug 61,7% bei Patientin mit pN0-Stadium und 35,2% bei Patienten mit pN1-Stadium (Abb. 12) (Tabelle 21).

**Abbildung 12.** Kaplan-Meier-Analyse des BCR-freien Überleben nach pN-Stadium



Kaplan-Meier Kurve. — = pN0, - - - = pN1.

**Tabelle 21.** pN-Stadium und BCR-freies Überleben

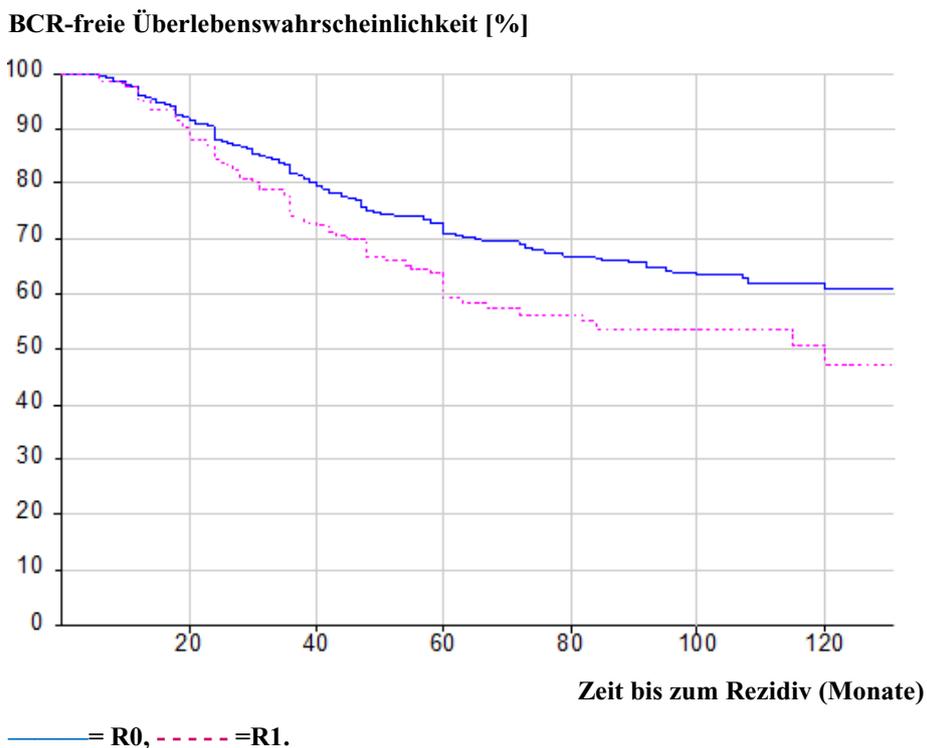
pN-Stadium					
Zeit	Gesamt	N0		N1	
	n	n	%	n	%
0	1.142	1.007	100	135	100
2	1.019	900	87,5	119	85,9
5	542	487	71,7	55	48,6
10	79	75	61,7	4	35,2

pN0 mit pN1-Stadium ergibt  $p = 0,000000$

### 8.2.1.1.5 R-Status

Die positiven Schnittränder stellten bei univariater Analyse einen signifikanten Faktor für eine Verlängerung des BCR-freien Überlebens dar ( $p = 0,0040$ ) (Abb. 13). Das BCR-freie 10-Jahres Überleben betrug 61,0% für Patienten mit R0- und 47,4% für Patienten mit R1-Resektionsstatus (Tabelle 22).

**Abbildung 13.** Kaplan-Meier-Kurve des BCR-freien Überlebens nach R-Status



**Tabelle 22.** R-Status und BCR freies-Überleben

Resektionsstatus					
Zeit	Gesamt	R0		R1	
	n	n	%	n	%
0	1.153	942	100	211	100
2	1.029	846	88,0	183	84,4
5	550	468	71,0	82	59,2
10	83	68	61,0	15	47,4

R1 mit R2 ergibt im log-rank Test  $p = 0,0040$

Zusammenfassend war das Auftreten eines BCR bei der **univariaten Statistik** mit dem PSA-Wert, dem pT-Stadium, dem Vorhandensein von positiven Lymphknoten (pN1-Stadium), positiven Schnittträgern (R1-Resektion) und mit dem Gleason-Score signifikant assoziiert.

### 8.2.1.1.6 Multivariate Cox-Regressions-Überlebensanalyse

Zur Identifizierung der Faktoren, die bei der multivariaten Statistik mit dem BCR-freien Überleben signifikant assoziiert waren, wurde die Patienten nach Risikogruppen evaluiert.

Bei den Patienten der low-risk Gruppe waren der Gleason-Score und der R-Status mit dem Auftreten eines BCR signifikant assoziiert, während bei der high-risk Gruppe das pT-Stadium und der Gleason-Score mit dem Auftreten eines BCR signifikant korrelierten. Der wichtigste prognostische Faktor für das Auftreten eines BCR war der Gleason-Score (Tabelle 23) (Tabelle 24).

**Tabelle 23.** Multivariate BCR- freie Überlebensstatistik bei der low-risk Gruppe

Prediktor	n	beta	Str ( $\beta$ )	HR	68% CI HR	p (chi)
Alter/10	597	-0,129	0,124	0,879	0,777-0,994	0,30
PSA	597	0,817	0,416	2,264	1,493-3,432	0,050
Gleason	597	0,554	0,259	1,740	1,343-2,254	0,032
R	597	0,512	0,252	1,669	1,297-2,147	0,042
PSA	597	0,743	0,409	2,102	1,396-3,165	0,070
Gleason	597	0,536	0,258	1,709	1,320-2,213	0,038
R	597	0,509	0,251	1,663	1,294-1,139	0,043
<b>Gleason</b>	<b>597</b>	<b>0,519</b>	<b>0,259</b>	<b>1,680</b>	<b>1,296-2,176</b>	<b>0,045</b>
<b>R</b>	<b>597</b>	<b>0,529</b>	<b>0,251</b>	<b>1,697</b>	<b>1,321-2,182</b>	<b>0,035</b>

**Tabelle 24.** Multivariate BCR- freie Überlebensstatistik bei der high-risk Gruppe

Prediktor	n	beta	Str ( $\beta$ )	HR	68% CI HR	p (chi)
Alter/10	556	0,109	0,108	1,115	1,001-1,243	0,31
pT	556	0,215	0,117	1,240	1,103-1,394	0,066
pN	545	0,097	0,160	1,101	0,938-1,293	0,55
PSA	556	0,078	0,184	1,081	0,899-1,299	0,67
Gleason	556	0,319	0,095	1,376	1,251-1,514	0,00081
R	556	-0,177	0,152	0,838	0,720-0,975	0,24
Alter/10	556	0,110	0,108	1,117	1,002-1,244	0,31
pT	556	0,224	0,115	1,251	1,114-1,404	0,053
pN	545	0,103	0,159	1,109	0,946-1,300	0,52
Gleason	556	0,325	0,094	1,384	1,259-1,521	0,00058
R	556	-0,175	0,151	0,840	0,722-0,977	0,25
Alter/10	556	0,111	0,108	1,118	1,003-1,245	0,30
pT	556	0,244	0,111	1,276	1,142-1,426	0,028
Gleason	556	0,341	0,091	1,406	1,283-1,540	0,00018
R	556	-0,171	0,151	0,843	0,725-0,981	0,26
pT	556	0,238	0,111	1,268	1,135-1,417	0,032
Gleason	556	0,337	0,091	1,400	1,279-1,533	0,0021
R	556	-0,162	0,151	0,850	0,731-0,989	0,28
<b>pT</b>	<b>556</b>	<b>0,222</b>	<b>0,111</b>	<b>1,248</b>	<b>1,117-1,394</b>	<b>0,045</b>
<b>Gleason</b>	<b>556</b>	<b>0,319</b>	<b>0,089</b>	<b>1,375</b>	<b>1,258-1,504</b>	<b>0,00036</b>

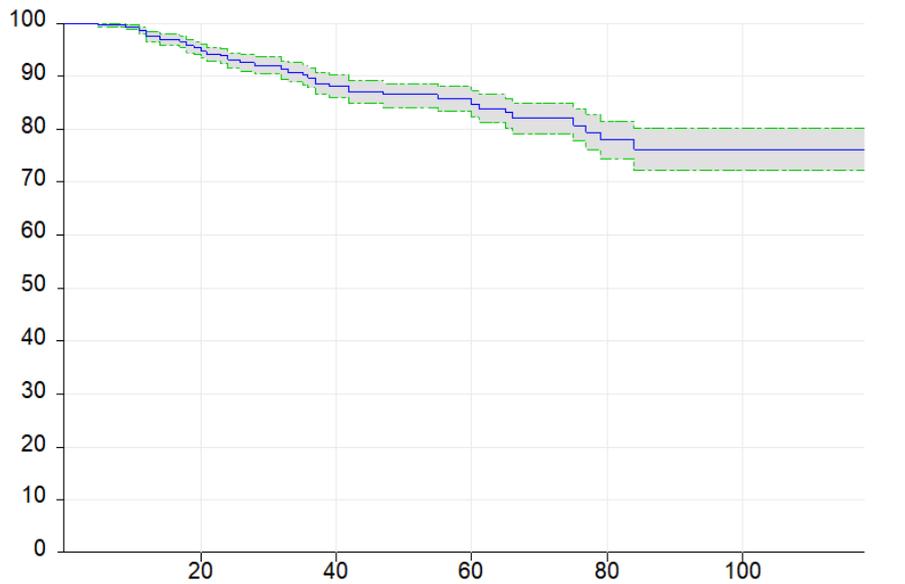
## **8.3 Metastastenfrees Überleben nach biochemischem Rezidiv**

Zwischen einem Lokalrezidiv und systemischem Rezidiv wurde entweder klinisch (PSA-Verdoppelungszeit, Gleason-Score, pT-Stadium, Zeit zwischen Operation und PSA-Rezidiv) oder bildmorphologisch mittels PSMA-PET/CT unterschieden. 12,6 % der Patienten (41/325) mit Lokalrezidiv nach RPE entwickelten im Verlauf Metastasen. Die häufigsten Lokalisationen waren die Knochen und die Lymphknoten.

42 Patienten mit systemischem Rezidiv nach RPE wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines BCR betrug 34 Monate nach RPE mit einem Minimum von 5 Monaten und ein Maximum von 84 Monaten. Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Metastasen nach BCR betrug 28 Monate. Das metastasenfrees 2-, 5- und 10-Jahres Überleben nach Auftreten eines BCR betrug in der Gesamtpopulation 93,0%, 84,8% und 76,1%; bei den Patienten der low-risk Gruppe 95,5%, 92,9% und 87,7 % und bei Patienten der high-risk Gruppe 90,8%, 78,5% und 66,6% (Abb. 14) (Abb. 15) (Tabelle 25).

**Abbildung 14.** Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfrenen Überlebens nach BCR

Metastasenfreie Überlebenschwahrscheinlichkeit [%]

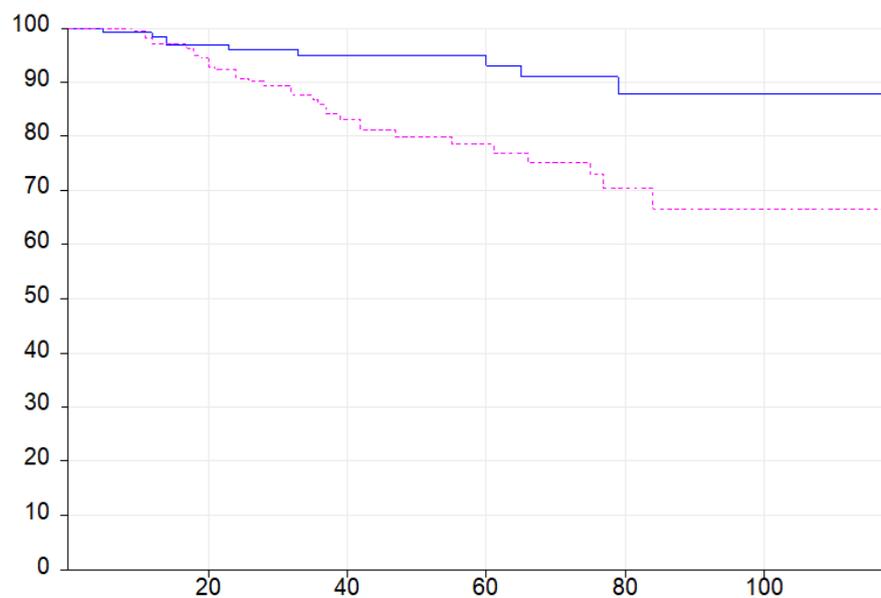


Zeit von BCR bis Metastasen (Monate)

Kaplan-Meier Kurve. Die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Rate nach oben und unten. N = 325

**Abbildung 15.** Kaplan-Meier-Analyse des metastasenfrenen Überlebens nach BCR nach Prognosegruppe

Metastasenfreie Überlebenschwahrscheinlichkeit (%)



Zeit vom BCR bis Metastasen (Monate)

Kaplan-Meier Kurve. Prognosegruppe — low-risk, - - - high-risk.

**Tabelle 25.** Metastasenfreies Überleben nach BCR

Metastasenfreies Überleben nach BCR						
	Gesamtkollektiv		low-risk		high-risk	
	n=325		n=138		n=187	
Zeit	n	%	n	%	n	%
0	325	100	138	100	187	100
2	230	93,0	101	95,9	129	90,8
5	102	84,8	51	92,9	51	78,5
10	0	76,1	0	87,7	0	66,6

**p = 0,0018 im log-rank-Test zwischen beiden Risikogruppen**

## 8.3.1 Prognostische Faktoren

### 8.3.1.1 Univariate Statistik

Bei der univariaten Statistik zeigte sich, dass pT-Stadium des Tumors und Gleason-Score, nicht jedoch PSA-Wert, pN-Stadium und R-Status mit dem Auftreten von Metastasen nach biochemischem Lokalrezidiv assoziiert waren (Tabelle 26).

**Tabelle 26.** Univariate metastasenfremie Überlebensstatistik nach BCR

Metastasen nach BCR						
Prognostische Faktoren		nein (n=284)		ja (n=41)		p
		n	%	n	%	
PSA	1-10	185	88,1	25	11,9	0,87
	10-20	69	86,2	11	13,8	
	>20	30	85,7	5	14,0	
pT	pT2	142	92,2	12	7,8	0,028
	pT3	125	80,0	25	20,0	
	pT4	7	36,6	4	36,4	
pN	pN0	246	88,5	32	11,5	0,36
	pN1	35	83,3	7	16,7	
R	R0	235	88,4	31	11,6	0,28
	R1	49	83,0	10	17,0	
Gleason	6	106	93,8	7	6,2	0,022
	7	130	83,9	25	16,1	
	8	25	89,3	3	10,7	
	9-10	23	79,3	6	20,7	

### 8.3.1.2 Multivariate Cox-Regressions-Überlebensanalyse

Bei der multivariaten Statistik zeigte sich, dass nur der Gleason Score mit einem  $p$  (chi)=0,034 mit dem Auftreten von Metastasen nach Lokalrezidiv assoziiert ist (Tabelle 27).

**Tabelle 27.** Multivariate Analyse des metastasenfreen Überlebens nach BCR

Prediktor	n	beta	Str ( $\beta$ )	HR	68% CI HR	p (chi)
Alter/10	325	-0,071	0,230	0,931	0,74-1,17	0,76
pT	325	0,338	0,240	1,402	1,103-1,781	0,16
pN	325	0,057	0,473	1,059	0,660-1,700	0,90
PSA	325	-0,219	0,584	0,803	0,448-1,441	0,71
Gleason	325	0,472	0,261	1,602	1,235-2,080	0,070
R	325	0,158	0,396	1,171	0,789-1,740	0,69
Alter/10	325	-0,067	0,226	0,935	0,746-1,173	0,77
pT	325	0,342	0,236	1,408	1,112-1,784	0,15
PSA	325	-0,224	0,583	0,799	0,446-1,432	0,70
Gleason	325	0,482	0,245	1,619	1,267-2,070	0,050
R	325	0,152	0,392	1,164	0,787-1,722	0,70
pT	325	0,339	0,235	1,404	1,109-1,776	0,15
PSA	325	-0,234	0,583	0,791	0,442-1,417	0,69
Gleason	325	0,486	0,245	1,626	1,274-2,077	0,047
R	325	0,137	0,388	1,146	0,778-1,690	0,72
pT	325	0,345	0,234	1,412	1,117-1,784	0,14
PSA	325	-0,218	0,584	0,805	0,449-1,443	0,71
Gleason	325	0,506	0,237	1,658	1,308-2,102	0,033
pT	325	0,319	0,223	1,376	1,101-1,719	0,15
<b>Gleason</b>	<b>325</b>	<b>0,504</b>	<b>0,238</b>	<b>1,656</b>	<b>1,306-2,100</b>	<b>0,034</b>

## 8.4 Karzinomspezifisches Überleben und Gesamtüberleben

3,27% der Patienten (38/1.161) sind innerhalb der Beobachtungszeit an PCa und 6,12% (71/1.161) an einer anderen Ursache verstorben. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten, die nicht an PCa verstorben sind, betrug 63,1 Monate und die der an PCa Verstorbenen 63,3 Monate. 1.052 Patienten (90,73%) waren am Ende der Beobachtungszeit noch am Leben.

Die mittlere Beobachtungszeit der 1.161 Patienten lag bei 75,7 Monaten (Tabelle 28).

**Tabelle 28.** Follow-up der Patienten

Follow-up					
		n	MW	Min	Max
<b>Lebende Patienten</b>		1.052	77	24	131
<b>Verstorbenen</b>	<b>andere Ursache</b>	71	63,1	6	120
	<b>PCa</b>	38	63,3	14	127
<b>Gesamt</b>		1.161	75,7	6	131

### 8.4.1 Klinischer Progress und oligometastasiertes Prostatakarzinom

Bei acht Patienten wurde nach RPE aufgrund eines klinischen Tumorprogresses im Sinne einer Metastasierung oder einer Lokalprogression kein PSA-Abfall beobachtet. Diese Patienten wurden per Definition nicht in die Gruppe der Patienten mit BCR eingeschlossen.

In Tabelle 29 sind die Charakteristika dieser Patientengruppe vorgestellt.

**Tabelle 29.** Charakteristika der acht Patienten mit Tumorprogress nach RPE

Patient	TNM - Stadium	R- Status	Gleason- Score	Adjuvante Therapie	an PCa verstorben (Monate nach OP)
1	pT4 pN1 cM0	R1	7a	Radiatio und ADT	45
2	pT3b pN1 cM1 (ossär)	R0	9	ADT	24
3	pT3b pN1 cM1 (ossär)	R1	9	ADT	14
4	pT3b pN1 cM1 (ossär)	R1	7b	ADT	nein (follow up:70 Monate)
5	pT3b pN1 cM0	R0	9	ADT	55
6	pT3b pN1 cM0	R1	8	Radiatio und ADT	52
7	pT4 pN1 cM1 (ossär + pulmonal)	R0	9	ADT	27
8	pT3a pN1 cM0	R0	9	ADT	60
<b>Mittlere Überlebenszeit (7 Patienten)</b>					<b>39,6</b>

Die Patienten, die unmittelbar nach RPE einen Tumorprogress erlebten, wiesen die ungünstigste Prognose auf. 87,5% (7/8) der Patienten sind an PCa verstorben; die mittlere Überlebenszeit betrug 39,6 Monate nach RPE. Alle Patienten hatten einen lokal fortgeschrittenen Tumor ( $\geq$  pT3a) und wiesen eine lymphatische Metastasierung bei der

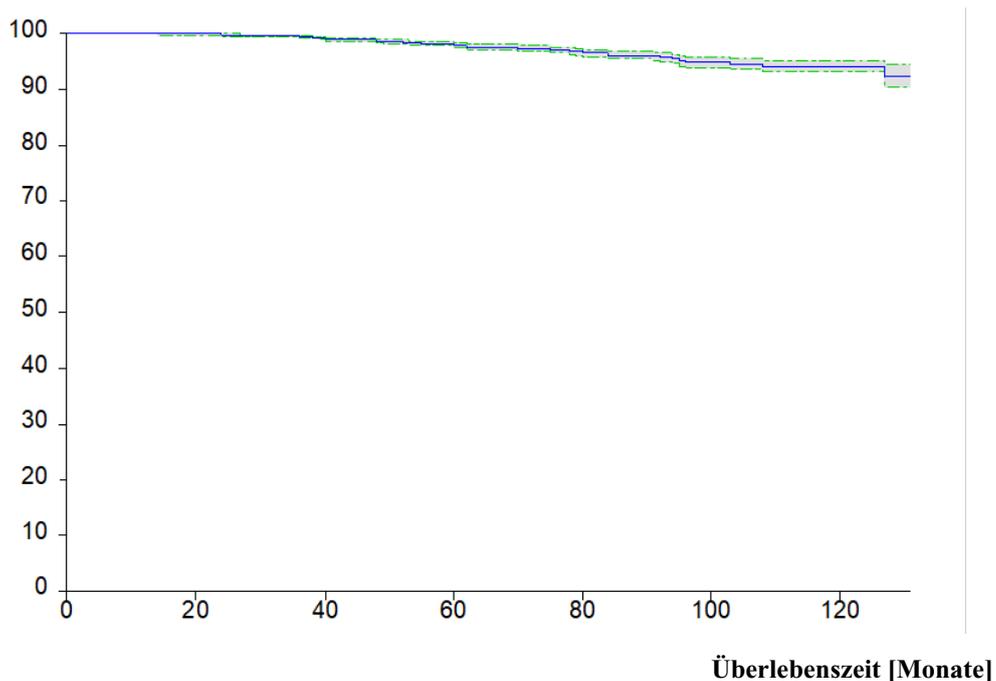
RPE auf. Bei 4 Patienten (50%) wurden synchron zum Zeitpunkt der RPE Organmetastasen (ossär und pulmonal) diagnostiziert.

## 8.4.2 Karzinomspezifisches Überleben

Das karzinomspezifische 2-, 5-, und 10-Jahres Überleben betrug insgesamt 99,7%, 98% und 94,2% in der Gesamtpopulation und bei den Patienten der high-risk Gruppe 99,5%, 95,7% und 87,4%. Die Patienten der low-risk Gruppe wiesen ein karzinomspezifisches 10-Jahres Überleben von 100% auf (Abb. 16) (Abb. 17) (Tabelle 30).

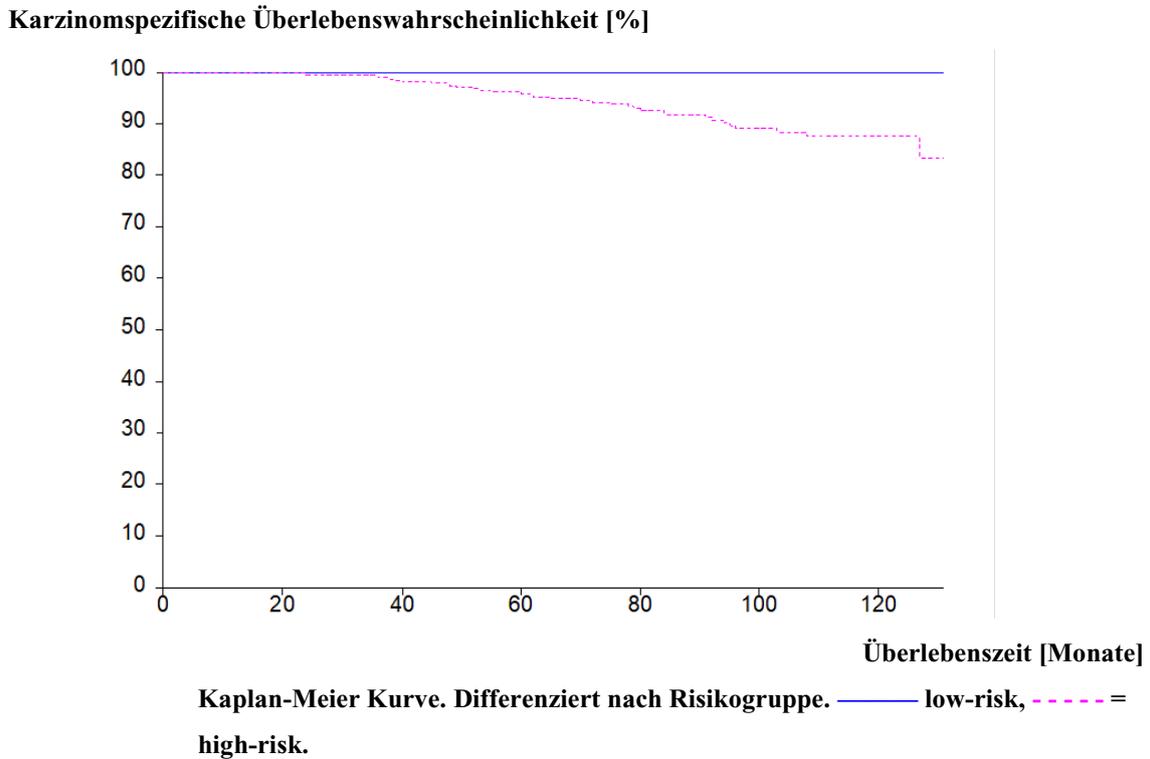
**Abbildung 16.** Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens aller Patienten

**Karzinomspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit [%]**



**Kaplan-Meier Kurve. PCa verstorbenen Patienten. An anderer Ursache Verstorbene gelten als ausgeschieden. Die beiden äußeren Linien begrenzen den 95% Vertrauensbereich (CI 95%) der Rate.**

**Abbildung 17.** Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens nach Risikogruppe



**Tabelle 30.** Karzinomspezifisches Überleben 2, 5 und 10 Jahre nach RPE

Karzinomspezifisches Überleben						
	Gesamtkollektiv		low-risk		high-risk	
	n=1.161		n=597		n=564	
<b>Zeit</b>	n	%	n	%	n	%
0	1.161	100	597	100	564	100
2	1.153	99,7	595	100	560	99,5
5	765	98,0	413	100	352	95,7
10	0	94,2	0	100	47	87,4

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach Risiko.  
 $p < 0,000000$  im log-rank-Test.

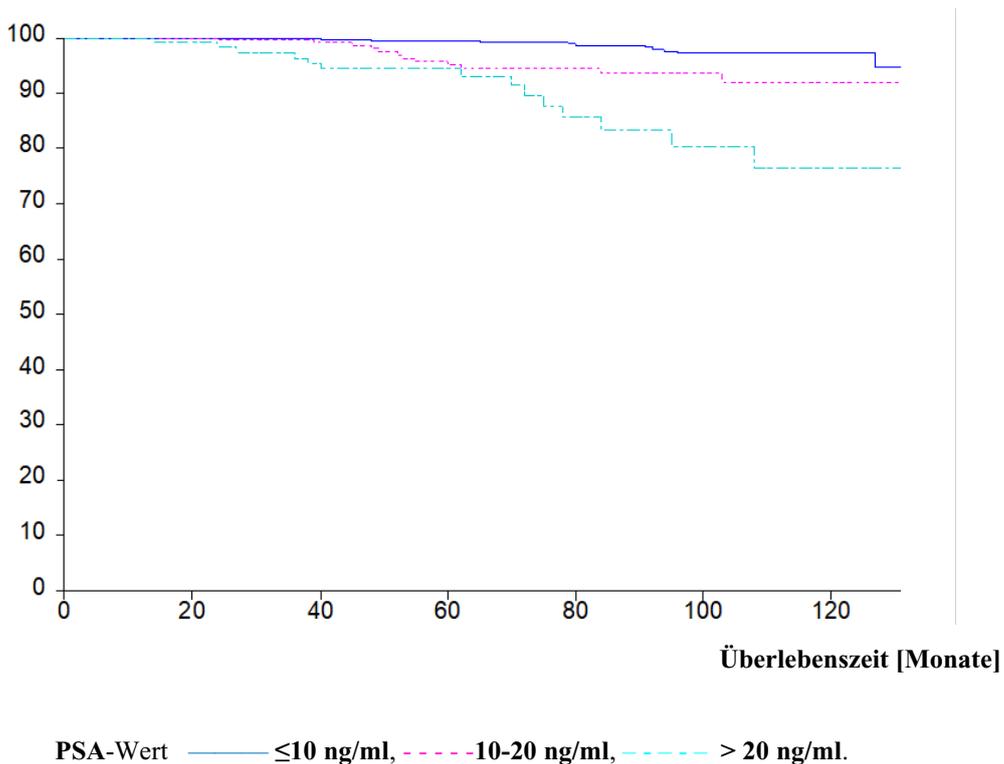
## 8.4.2.1 Prognostische Faktoren

### 8.4.2.1.1 PSA-Wert

Zur Auswertung der Assoziation zwischen PSA-Wert und karzinomspezifischem Überleben sind die Patienten in drei PSA Gruppen aufgeteilt (PSA <10 ng/ml, PSA: 10-20 ng/ml und PSA > 20 ng/ml). Das karzinomspezifische Überleben war in der univariaten Statistik mit dem PSA-Wert signifikant assoziiert. Das karzinomspezifische 10-Jahres Überleben der Patienten mit PSA <10 ng/ml betrug 97,2%, mit PSA 10-20ng/ml 92,1% und mit PSA>20ng/ml 76,4%. (Abb. 18) (Tabelle 31).

**Abbildung 18.** Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens nach PSA-Wert

#### Karzinomspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit [%]



**Tabelle 31.** PSA-Wert und karzinomspezifisches Überleben

PSA (ng/ml)							
Zeit	Gesamt	<10		10-20		>20	
	n	n	%	n	%	n	%
0	1.161	806	100	239	100	116	100
2	1.153	800	100	238	99,6	115	98,3
5	765	540	99,4	154	95,1	71	94,3
10	119	86	97,2	28	92,1	5	76,4

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach PSA-Klassifikation.  $p < 0,0000005$  im Test auf Trend nach Tarone

#### Gruppenvergleich: log-rank-Test

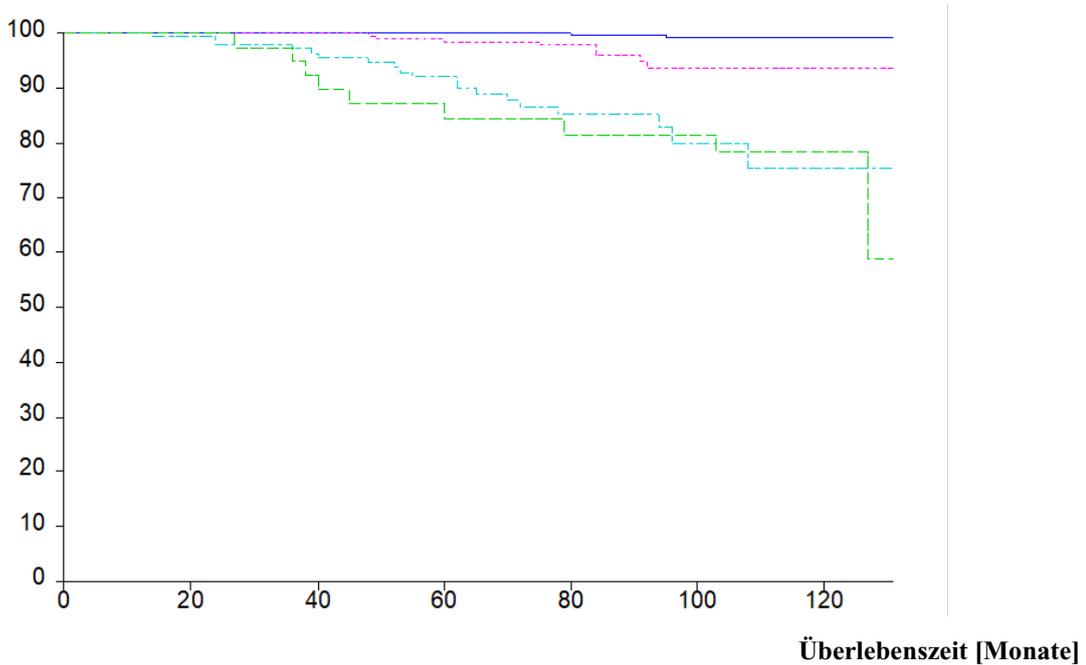
- Gruppe 1 vs. 2:  $p = 0,0015$
- Gruppe 1 vs. 3:  $p = 0,000000$
- Gruppe 2 vs. 3:  $p = 0,0087$

#### 8.4.2.1.2 pT-Stadium

Das karzinomspezifische Überleben war bei der univariaten Statistik mit dem pT-Stadium des Tumors assoziiert. Zwischen den Stadien pT3b und pT4 war der Unterschied mit  $p = 0,76$  nicht statistisch signifikant. Das karzinomspezifische 10-Jahres Überleben der Patienten mit pT2-Tumoren betrug 99,3%, mit pT3a-Tumoren 93,8%, mit pT3b-Tumoren 75,3% und mit pT4-Tumoren 78,3%. (Abb. 19) (Tabelle 32).

**Abbildung 19.** Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens nach pT-Stadium

**Karzinomspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit [%]**



Rate der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden oder nicht an PCa- verstorbenen Patienten, differenziert nach pT — pT2, - - - pT3a, - - - pT3b, - - - pT4.

**Tabelle 32.** pT-Stadium und karzinomspezifisches Überleben

pT									
Zeit	Gesamt	pT2		pT3a		pT3b		pT4	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
0	1.161	653	100	318	100	151	100	39	100
2	1.153	649	100	317	100	148	98	39	100
5	765	450	100	188	98.5	95	91.7	32	84.5
10	119	80	99.3	20	93.8	12	75.3	7	78.3

**Paarweiser Vergleich: log-rank-Test**

- pT2 vs. pT3a: p = 0,00017
- pT2 vs. pT3b: p = 0,000000

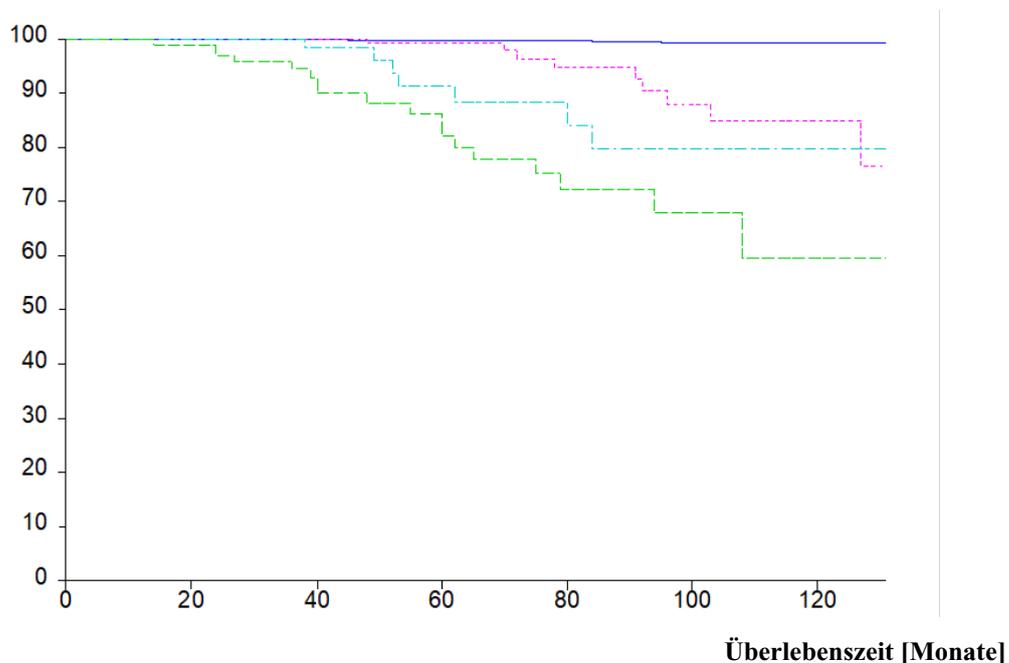
- pT2 vs. pT4:  $p = 0,00000$
- pT3a vs. pT3b:  $p = 0,000029$
- pT3a vs. pT4:  $p = 0,00012$
- pT3b vs. pT4:  $p = 0,76$

#### 8.4.2.1.3 Gleason-Score

Der Gleason Score war bei der univariaten Statistik mit dem karzinomspezifischen Überleben signifikant assoziiert. Zwischen den Patienten mit Gleason score 8 und 9-10 und den Patienten mit Gleason score 7a und 7b zeigte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des karzinomspezifischen Überlebens. Das karzinomspezifische 10-Jahres Überleben der Patienten mit einem Gleason-Score 9 oder 10 war mit 59,4% deutlich reduziert. Auf der anderen Seite betrug das karzinomspezifische Überleben der Patienten mit einem Gleason-Score 6-7a 99,1% (Abb. 20) (Tabelle 33).

**Abbildung 20.** Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens nach Gleason-Score

#### Karzinomspezifische Überlebenschance [%]



Postoperativer Gleason-Score. — = 6 oder 7a, - - - = 7b, - · - · = 8, - - - - = 9 oder 10.

**Tabelle 33.** Gleason-Score und karzinomspezifisches Überleben

Gleason-Score									
Zeit	Gesamt	6-7a		7b		8		9-10	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
0	1.161	808	100	168	100	88	100	97	100
2	1.153	802	100	167	100	88	100	96	96,9
5	765	593	99,7	93	99,1	37	91,2	42	82,1
10	119	95	99,1	15	85	5	79,7	4	59,4

**Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test**

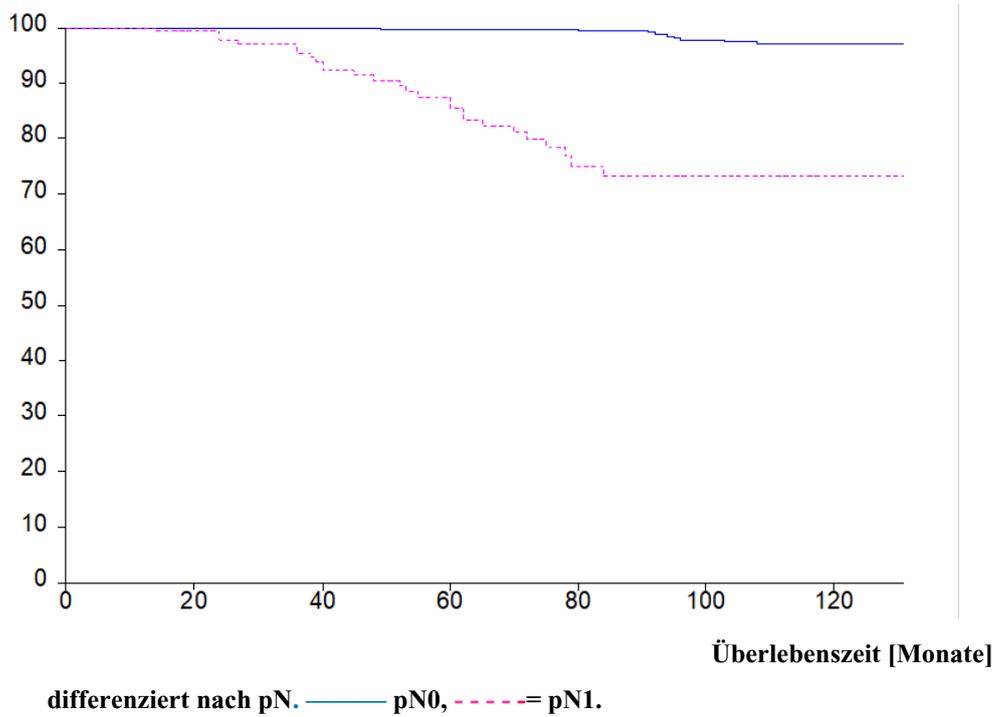
- Gleason-Score 6 oder 7a vs. 7b:  $p = 0,000000$
- Gleason-Score 6 oder 7a vs. 8:  $p = 0,000000$
- Gleason-Score 6 oder 7a vs. 9 oder 10:  $p = 0,000000$
- Gleason-Score 7b vs. 8:  $p = 0,12$
- Gleason-Score 7b vs. 9 oder 10:  $p = 0,000043$
- Gleason-Score 8 vs. 9 oder 10:  $p = 0,061$

**8.4.2.1.4 pN-Stadium**

Das pN-Stadium war wie erwartet auch bei der univariaten Statistik mit dem karzinomspezifischen Überleben signifikant assoziiert. Das karzinomspezifische 10-Jahres Überleben der Patienten mit positiven Lymphknoten (pN1-Stadium) betrug 73,1 % (Abb.21) (Tabelle 34).

**Abbildung 21.** Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens nach pN Stadium

Karzinomspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit [%]



**Tabelle 34.** pN-Stadium und karzinomspezifisches Überleben

pN-Stadium					
Zeit	Gesamt	pN0		pN1	
	n	n	%	n	%
0	1.150	1.007	100	143	100
2	1.142	1.002	100	140	97,9
5	754	668	99,7	86	85,5
10	113	107	97,0	6	73,1

**p < 0,0000005 im log-rank-Test.**

#### 8.4.2.1.5 Multivariate Cox-Regressions-Überlebensanalyse

Zur Identifizierung der unabhängigen prognostischen Faktoren, die mit dem karzinomspezifischen Überleben signifikant assoziiert sind, wurde bei den Patienten der high-risk Gruppe eine multivariate Statistik durchgeführt. Die Faktoren, die mit absteigender Signifikanz mit dem karzinomspezifischen Überleben assoziiert waren, waren der Gleason-Score, das pN-Stadium, der PSA-Wert und das Alter der Patienten (**Tabelle 35**). Die Patienten der low-risk Gruppe wurden bei der multivariaten Statistik nicht berücksichtigt, da das karzinomspezifische 10-Jahres Überleben 100% betrug.

**Tabelle 35.** Multivariate karzinomspezifische Überlebensstatistik bei high-risk Gruppe

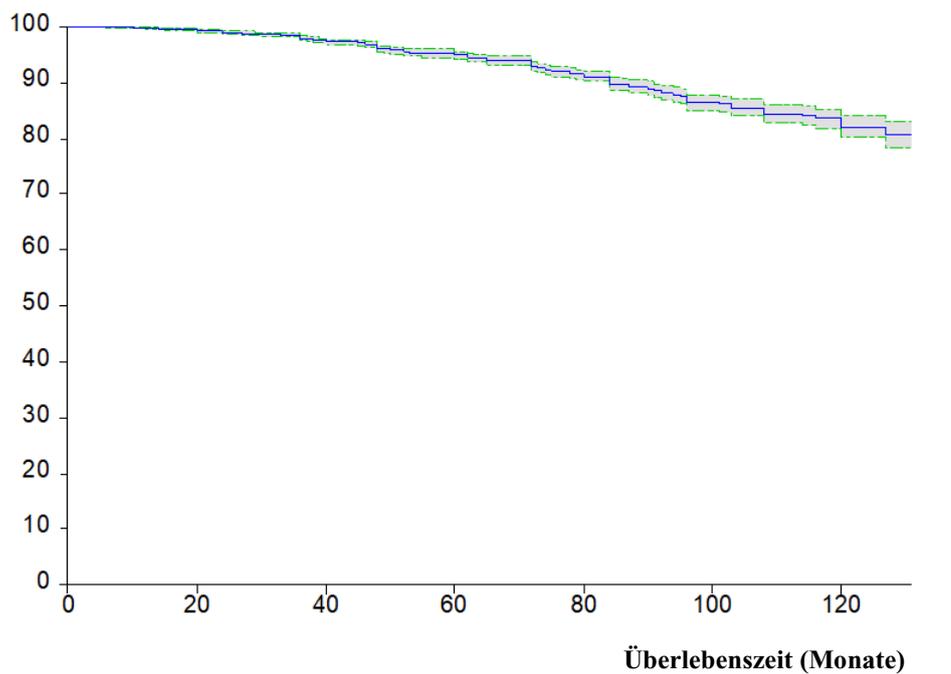
Prediktor	n	beta	Str ( $\beta$ )	HR	68% CI HR	p (chi)
Alter/10	564	0,604	0,301	1,829	1,353-2,471	0,045
pT	564	0,406	0,328	1,501	1,081-2,084	0,22
pN	553	1,442	0,388	4,228	2,868-6,232	0,002
PSA	564	0,651	0,390	1,917	1,298-2,830	0,095
Gleason	564	0,910	0,243	2,484	1,947-3,168	0,00019
R	564	0,372	0,347	1,450	1,025-2,053	0,25
Alter/10	564	0,615	0,303	1,850	1,366-2,505	0,042
pT	564	0,435	0,326	1,544	1,115-2,139	0,18
pN	553	1,462	0,389	4,312	2,923-6,363	0,00017
PSA	564	0,675	0,390	1,964	1,329-2,902	0,084
Gleason	564	0,970	0,236	2,637	2,083-3,337	0,0004
<b>Alter/10</b>	<b>564</b>	<b>0,603</b>	<b>0,304</b>	<b>1,828</b>	<b>1,349-2,476</b>	<b>0,047</b>
<b>pN</b>	<b>553</b>	<b>1,568</b>	<b>0,381</b>	<b>4,797</b>	<b>3,279-7,019</b>	<b>0,00004</b>
<b>PSA</b>	<b>564</b>	<b>0,784</b>	<b>0,383</b>	<b>2,191</b>	<b>1,493-3,215</b>	<b>0,041</b>
<b>Gleason</b>	<b>564</b>	<b>1,057</b>	<b>0,231</b>	<b>2,878</b>	<b>2,283-3,628</b>	<b>0,00001</b>

### 8.4.3 Gesamtüberleben

Die 2-, 5-, und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit war 99,0 %, 94,9% und 82,1%; bei den Patienten der low-risk Gruppe betrug 99,2%, 96,7% und 89,0 % und bei den Patienten der high-risk Gruppe 98,8 %, 92,8 % und 74,0 % (Abb.22) (Abb. 23) (Tabelle 36).

**Abbildung 22.** Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Patienten

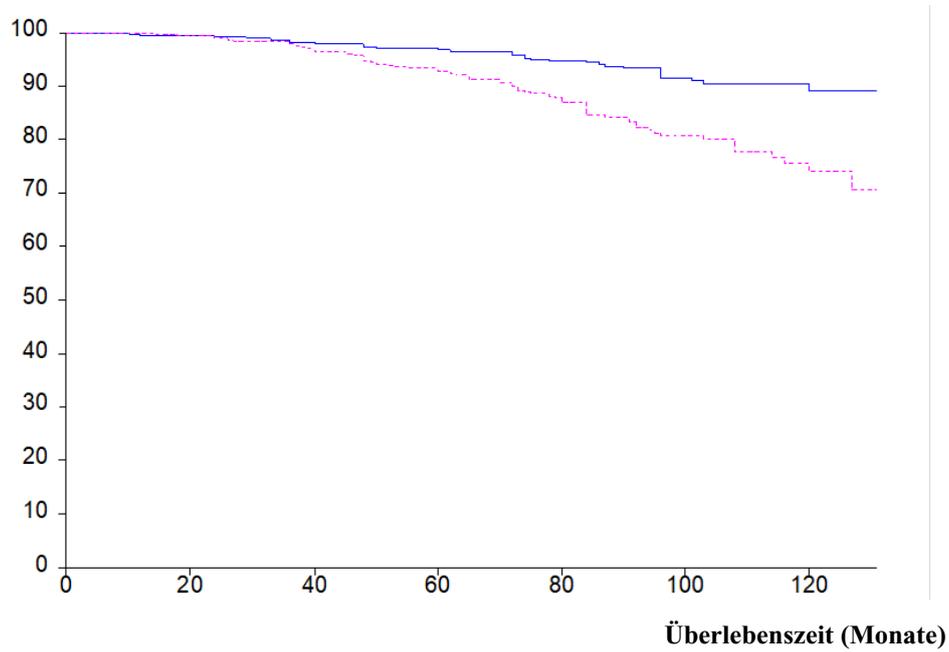
Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (%)



**Kaplan-Meier Kurve.** Dargestellt ist die Gesamtüberlebensrate mit 95% CI. N = 1.161 Patienten

**Abbildung 23.** Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens nach Risikogruppe

Gesamtüberlebenschance (%)



Kaplan-Meier Kurve. nach Risiko. — niedrig, - - - hoch.

**Tabelle 36.** Gesamtüberleben 2, 5 und 10 Jahre nach RPE

Gesamtüberleben						
Zeit	Gesamtkollektiv		low-risk		high-risk	
	n	%	n	%	n	%
0	1.161	100	597	100	567	100
2	1.153	99,0	593	99,2	560	98,8
5	765	94,9	413	96,7	352	92,8
10	119	82,1	72	89,0	47,0	74,0

p = 0,000005 im Log-rank-Test.

### 8.4.3.1 Prognostische Faktoren

### 8.4.3.1.1 Multivariate Cox-Regressions-Überlebensanalyse

Die prognostischen Faktoren, die bei der multivariaten Analyse mit dem Gesamtüberleben der Patienten mit absteigender Signifikanz assoziiert waren, waren das Alter, der Gleason-Score, das pT- und das pN-Stadium. (Tabelle 37). Es ist bemerkenswert, dass auch bei Patienten der high-risk Gruppe das Alter der wichtigste prognostische Faktor für das Gesamtüberleben war. Darüber hinaus scheinen bei den Patienten der high-risk Gruppe die positiven Schnittränder (R1) eine Rolle für das Gesamtüberleben zu spielen, wenn auch ohne statistische Signifikanz in der multivariaten Analyse (Tabelle 38).

**Tabelle 37.** Multivariate Überlebensstatistik bei dem Gesamtkollektivs

Prediktor	n	beta	Str ( $\beta$ )	HR	68% CI HR	p (chi)
Alter/10	1.161	0,680	0,170	1,975	1,667-2,340	0,0006
pT	1.161	0,313	0,149	1,367	1,178-1,586	0,035
pN	1.150	0,555	0,253	1,741	1,352-2,243	0,028
PSA	1.161	0,131	0,293	1,140	0,850-1,528	0,66
Gleason	1.161	0,437	0,155	1,548	1,325-1,808	0,005
R	1.161	0,399	0,255	1,491	1,191-1,866	0,076
Alter/10	1.161	0,677	0,169	1,968	1,662-2,330	0,0006
Pt	1.161	0,329	0,144	1,390	1,204-1,605	0,022
pN	1.150	0,554	0,253	1,741	1,351-2,243	0,029
Gleason	1.161	0,443	0,155	1,557	1,333-1,818	0,0043
R	1.161	0,404	0,224	1,497	1,196-1,874	0,072
<b>Alter</b>	<b>1.161</b>	<b>0,683</b>	<b>0,169</b>	<b>1,979</b>	<b>1,671-2,345</b>	<b>0,00006</b>
<b>pT</b>	<b>1.161</b>	<b>0,366</b>	<b>0,141</b>	<b>1,442</b>	<b>1,252-1,661</b>	<b>0,0096</b>
<b>pN</b>	<b>1.150</b>	<b>0,574</b>	<b>0,253</b>	<b>1,775</b>	<b>1,379-2,286</b>	<b>0,023</b>
<b>Gleason</b>	<b>1.161</b>	<b>0,495</b>	<b>0,151</b>	<b>1,641</b>	<b>1,411-1908</b>	<b>0,001</b>

**Tabelle 38.** Multivariate Überlebensstatistik der Patienten der high-risk Gruppe

Prediktor	n	beta	Str ( $\beta$ )	HR	68% CI HR	p (chi)
Alter/10	564	0,710	0,214	2,033	1,641-2,520	0,00093
pT	564	0,464	0,220	1,590	1,276-1,982	0,035
pN	553	0,576	0,263	1,778	1,367-2,313	0,029
PSA	564	0,241	0,314	1,272	0,929-1,741	0,44
Gleason	564	0,473	0,166	1,605	1,359-1,896	0,0045
R	564	0,595	0,250	1,813	1,412-2,327	0,017
<b>Alter</b>	<b>564</b>	<b>0,691</b>	<b>0,212</b>	<b>1,996</b>	<b>1,615-2,467</b>	<b>0,0011</b>
<b>pT</b>	<b>564</b>	<b>0,496</b>	<b>0,217</b>	<b>1,642</b>	<b>1,322-2,040</b>	<b>0,022</b>
<b>pN</b>	<b>553</b>	<b>0,569</b>	<b>0,264</b>	<b>1,766</b>	<b>1,357-2,299</b>	<b>0,031</b>
<b>Gleason</b>	<b>564</b>	<b>0,486</b>	<b>0,166</b>	<b>1,626</b>	<b>1,377-1,919</b>	<b>0,0034</b>
<b>R</b>	<b>564</b>	<b>0,603</b>	<b>0,249</b>	<b>1,827</b>	<b>1,424-2,344</b>	<b>0,016</b>

## 9 Diskussion

Die aktuelle Arbeit schließt ein großes Kollektiv von Patienten eines PCa-Zentrums in Deutschland ein, die sich einer RPE unterzogen haben. Die onkologischen Ergebnisse unseres Zentrums konnten in einem langen Zeitintervall evaluiert werden, das mediane Follow-up der Patienten betrug 75 Monate (6-131 Monate).

Bei 27,7 % der Patienten unseres Kollektivs war ein Upgrading des präoperativen Gleason-Scores nach der RPE zu sehen und 28% der cT1c-Tumoren (nicht tastbarer Tumor) waren in der histologischen Untersuchung des PRE-Präparates organüberschreitend ( $\geq$  pT3a). Durch die präoperative Unterschätzung des Tumorstadiums und die inkorrekte Klassifikation des Tumorrisikoprofils nach d'Amico kann oft eine suboptimale Therapieentscheidung getroffen werden; zum Beispiel eine aktive Überwachung statt einer kurativen Therapie bei intermediate risk PCa nach d'Amico. In der Literatur findet ein Upgrading des Gleason-Scores der konventionellen Prostatabiopsie in 22,0%-54,8% der Fälle statt. [54] [19] [59].

Positive Schnittränder (R1-Resektion) wurden bei 17,6% der Patienten unseres Kollektivs diagnostiziert. Eine R1-Resektion wurde bei 6,5% der Patienten mit pT2-Stadium, 28,0% mit pT3a-Stadium, 39,8% mit pT3b-Stadium und 44,4% mit pT4-Stadium beobachtet. In Übereinstimmung mit unseren Daten haben Fontenot et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit eine R1-Resektionsrate nach RPE von 10%-40% beschrieben [30]. Die Technik der RPE beeinflusst nicht die Inzidenz positiver Schnittränder.

Bei den Patienten unseres Kollektivs mit einem Gleason-Score von 8 wurde seltener eine R1-Resektion im Vergleich zu den Patienten mit einem Gleason-Score von 7b beobachtet (19,4% vs. 26,3%). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Patienten mit einem Gleason-Score von 8 selten einen nervenerhaltenden Eingriff erhielten. Bei dem nervenerhaltenden Eingriff wird zwar eine Schnellschnittuntersuchung und eine Nachresektion bei prostatakapselinfiltrierendem Tumor durchgeführt, aber deren Ergebnis kann gelegentlich falsch negativ sein. Die Patienten mit einem Gleason-Score von 10 wiesen in 85,7% der Fälle positive Schnittränder auf.

## 9.1 Biochemisch rezidivfreies Überleben

In der aktuellen Arbeit erlebten 31,7 % der Patienten nach einem medianen Follow-up von 75 Monaten (6-131 Monate) nach RPE ein BCR. Liesenfeld et al. berichteten in einem großen Kollektiv aus Deutschland mit 10.310 Patienten von einer biochemischen 10-Jahres Rezidivrate von 34,3%. Die Patienten dieses Kollektivs wiesen allerdings günstigere prognostische Faktoren auf im Vergleich zu unserem Kollektiv mit einem pathologischen Tumorstadium  $\geq$ pT3a von 24,9% und Gleason-Score  $\geq$ 7a von 48,5% vs. 42,7% und 56,3% [52]. In einer anderen großen retrospektiven Arbeit von Han et al. mit 2.091 Patienten konnte eine biochemische 5-, und 10-Jahres Rezidivrate von 28% und 39% gezeigt werden. Das mediane Follow-up betrug 5,9 Jahre [36]. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines BCR nach RPE betrug in unserer Arbeit 32 Monate, was der internationalen Literatur entspricht. Boorjian et al. berichteten über eine mediane Zeit bis zum Auftreten eines BCR von 37,2 und Pak et al. 32,3 Monate [8] [61].

Das BCR-freie 2-, 5- und 10- Jahres Überleben unseres Kollektivs betrug insgesamt 86.9%, 68.6% und 58.2%. Die Patienten der high-risk Gruppe wiesen eine BCR-freie 10-Jahres Überlebenschance von 47% auf. Der Gleason-Score und das pT-Stadium waren die einzigen unabhängigen prognostischen Faktoren, die bei der multivariaten Cox-Regressions-Überlebensanalyse mit dem BCR assoziiert waren. Bei Patienten der low-risk Gruppe wurden auch die positiven Schnittränder bei der Operation (R1) als ein signifikant assoziierter Faktor bei der multivariaten Statistik identifiziert. Der präoperative PSA-Wert war nur bei univariater Statistik mit dem BCR signifikant assoziiert. Der stärkste Prädiktor unseres Kollektivs für das BCR-freie Überleben war der Gleason-Score des RPE-Präparats. Die Patienten mit einem Gleason-Score 9-10 wiesen ein BCR-freies Überleben von nur 13,3 % während des Beobachtungsraum auf.

Interessanterweise wiesen die Patienten unseres Kollektivs mit pT4-Tumoren ein längeres 10- Jahres BCR-freies Überleben im Vergleich zu Patienten mit pT3b-Tumoren auf (50.9% gegen 32.7%). Jedoch ist dieses Ergebnis nicht repräsentativ, da das Kollektiv eine geringere Anzahl von Patienten mit einem pT4-Tumor beinhaltete.

Carini et al. veröffentlichten 2008 die onkologischen Ergebnisse nach ascendierender retropubischer RPE aus einem PCa-Zentrum in Italien [12]. Die Autoren haben in Ihrer Arbeit 845 Patienten eingeschlossen. Positive Schnittränder wurden bei 12,8% der Patienten dokumentiert. Das BCR-freie 5-Jahres Überleben der Patienten mit negativem

Lymphknotenstatus (N0) betrug 75,4 %. Bei der multivariaten Analyse zeigte sich, dass das pT-Stadium, der PSA-Wert und der Gleason-Score signifikante unabhängige prognostische Faktoren für das Auftreten eines BCR sind. Der mittlere PSA-Wert war mit 14,1 ng/ml höher als bei unserem Kollektiv (mittlerer PSA-Wert: 11,8 ng/ml).

In einer Studie aus einem großen PCa-Zentrum in Deutschland wurden 2.708 Patienten nach retropubischer RPE bei PCa aller Risikogruppe eingeschlossen. Positive Schnittränder wurden bei 21,5% der Patienten dokumentiert. Das BCR-freie 5- und 8- Jahres Überleben betrug 70% und 61%. Das BCR-freie 5-Jahres Überleben unserer Arbeit betrug 68,6%.

Die unabhängigen Faktoren (multivariate Statistik), die mit einem BCR assoziiert waren, waren das pT-Stadium, der Gleason-Score, die positiven Schnittränder und der PSA-Wert [18]. Bei dieser Arbeit wurden Karzinome aller Risikotumorprofile eingeschlossen.

In einer anderen Arbeit aus dem gleichen PCa-Zentrum in Deutschland, bei der sich das Patientenkollektiv teilweise mit dem der Studie von Chun et al. (2006) überschneidet, wurden 4.391 Patienten mit ausschließlich ungünstigen prognostischen Faktoren nach RPE (offen retropubisch oder robotassistent) eingeschlossen (pT3 oder pT4- Stadium oder/und PSA>20ng/ml oder/und Gleason-Score $\geq$ 8). Diese Kombination von ungünstigen Tumorcharakteristika entspricht genau der modifizierten Definition der high-risk Gruppe der Patienten unseres Kollektivs. Das BCR-freie Überleben der Patienten mit PSA>20 betrug 32% und der Patienten mit Gleason-Score $\geq$  8 25% [46], in unserem Kollektiv war das BCR-freie 10-Jahres Überleben der Patienten mit PSA>20 ng/ml 32,5% identisch und der Patienten mit Gleason-Score 8 47,7% bzw. mit Gleason-Score 9-10 13,3%.

Bei einer unizentrischen Studie aus Irland mit 265 eingeschlossenen Patienten mit Zustand nach retropubischer RPE bei PCa aller Risikogruppen zeigte sich ein BCR bei 9,4% der Patienten am Ende des follow-ups (32,2 Monate). Ein Upgrading des Biopsie-Gleason-Scores war in 16,4% der Patienten zu sehen (27,7% in unserer Arbeit). Eine R1-Resektion wurden bei 26,8% der Patienten beschrieben [21].

Eine große Studie aus USA hat 4.478 Patienten mit Z.n. offener retropubischer RPE eingeschlossen. Alle Operationen wurden von einem Operateur der Johns Hopkins Medical Institution von 1982 bis 2011 durchgeführt. Das BCR-freie 10-Jahres BCR Überleben betrug 82% [57].

Hruza et al. evaluierten die onkologischen Ergebnisse von 370 Patienten nach laparoskopischer RPE bei PCa aller Tumorrisikogruppe nach d'Amico.

Positive Schnittränder (R1-Resektion) wurde bei 18,9% der Patienten beobachtet.

Das BCR-freies 2-, 5- und 10-Jahres BCR freies Überleben betrug 92,9%, 78,2% und 70,6%. Die einzigen unabhängigen prognostischen Faktoren, die bei der multivariaten Statistik mit einem BCR assoziiert waren, waren das pT-Stadium und der Gleason-Score [43].

Diaz et al. haben die langzeitigen onkologischen Ergebnisse von 483 Patienten evaluiert, die sich einer roboterassistierten RPE bei PCa aller Tumorrisikogruppe nach d'Amico unterzogen. Das BCR-freie 10-Jahres Überleben betrug 73,1% und der Gleason-Score, das pT-Stadium und die positiven Schnittränder (R1) waren mit dem Auftreten eines BCR signifikant assoziiert [24]

In der Arbeit von Sukumar et al. wurden 4.803 Patienten eingeschlossen, die sich wegen eines PCa aller Tumorrisikoprofile einer roboterassistierten RPE unterzogen haben. Eine R1-Resektion wurde bei 24.1% der Patienten beobachtet.

Das BCR-freie 8-Jahres Überleben betrug 81% Die Faktoren, die mit einem BCR assoziiert waren, waren der Gleason-Score, der präoperative PSA-Wert und die positiven Schnittränder (R1) [79].

Das BCR-freie Überleben unseres Kollektivs ist mit anderen Zentren bundes- und weltweit vergleichbar. Gemäß der internationalen Literatur scheinen die Erfahrung und Fähigkeit des Operateurs die größte Rolle sowohl für die onkologischen als auch für die funktionellen Ergebnisse jedes Operationsverfahrens zu spielen [29] [35].

Das pT-Stadium und der Gleason-Score sind bei allen Studien als unabhängige signifikante prognostische Faktoren für das BCR identifiziert. Die positiven-Schnittränder (R1-Resektion) wurden bei der Mehrheit der Studien als signifikant assoziierter Faktor genannt.

In der vorliegenden Arbeit stellte sich die R1-Resektion nur bei univariater Statistik als ein signifikant prognostischer Faktor im gesamten Kollektiv dar. Bei der multivariaten Cox-Regressions-Überlebensanalyse waren die positiven Schnittränder nur bei Patienten der low-risk Gruppe mit dem BCR signifikant assoziiert.

In der Tabelle 39 sind die Daten der zitierten genannten Studien vorgestellt.

**Tabelle 39.** Studiendaten und Vergleich

Author	Patienten (n)	Mittleres Alter (Jahre)	Mittlerer PSA Wert (ng/ml)	Technik der RP	R1-Resektion	Tumor-Stadium	BCR-freies Überleben	Karzinomspezifisches Überleben	Gesamtüberleben	Mittleres Follow-up (Monate)
<b>Aktuelle Arbeit</b>	<b>1.161</b>	<b>65,6</b>	<b>11,8</b>	<b>offen retropubisch</b>	<b>17,6%</b>	<b>pT2-pT4</b>	<b>5-Jahres 68,6% 10-Jahres 58,2%</b>	<b>5-Jahres 98% 10-Jahres 94,2%</b>	<b>82,1%</b>	<b>75,0</b>
Carini 2008	845	64,5	14,1	Offen retropubisch	12,8%	pT2-pT4, N0	5-Jahres 75,4	-	-	49,0
Chun 2006	2.708	62,2	9,1	offen retropubisch	21,5 %	pT2-pT4	5-Jahres 70%	-	-	31,4
Hruza 2013	370	63,8	8,4	laparoskopisch	18,9%	pT2-pT4	5-Jahres 78,2% 10-Jahres 70,6%	5-Jahres 98,6%	5-Jahres 94,9% 10-Jahres 93,2%	105,0
Diaz 2015	483	59,9	5,2	robotassiiert	29,0%	pT2-pT4	10-Jahres 73,1 %	10-Jahres 98,8%	-	121
Isbarn 2013	4.391	64,0	13,7	retropubisch + robotassiiert	-	pT3-pT4	10-Jahres 53,0% (pT3a) 19,0% (pT3b)	10- Jahres 98,0% (pT3a) 87,0% (pT3b)	10-Jahres 89,0% (pT3a) 79,0% (pT3b)	50,5
Croghan 2018	265	62,0	9,5	offen retropubisch	26,8	pT2-pT3b	-	-	-	32,2
Mullins 2012	4.478	-	-	Offen retropubisch	-	pT2-pT4	10-Jahres 82,0%	10-Jahres 97,4%	-	120,0
Sukumar 2014	4.803	60,0	6,1	robotassiiert	24,1	pT2-pT4, N0	8-Jahres 81,0%	8-Jahres 98,5%	-	34,6
Peacock 2015	1.360	63,0	-	Offen retropubisch	-	pT2-pT4	-	10-Jahres 98,0%	10-Jahres 87,0%	120

## 9.2 Metastasenfreies Überleben nach BCR-Lokalrezidiv

Der natürliche Verlauf eines BCR nach RPE ist zwar oft nicht vorhersehbar, führt aber selten zu einer Metastasierung und zum Tode infolge des PCa. Das Management des BCR nach RPE kann sehr variabel sein. Die Patienten unseres Kollektivs, die ein BCR erlebten, haben entweder eine Salvage-Radiatio oder eine ADT erhalten. Bei älteren Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren und sehr langsam ansteigendem oder stabilem PSA-Wert wurde initial eine aktive Überwachung durchgeführt. Ein Vergleich der Patienten mit und ohne Therapie nach BCR wurde als nicht sinnvoll erachtet, da die Patienten, die eine Therapie erhielten, an einem aggressiveren Karzinom erkrankt waren.

12,6% der Patienten unseres Kollektivs entwickelten Metastasen nach BCR. Diese Patienten wiesen ein durchschnittliches Zeitintervall von 34 Monaten bis zum BCR und von 28 Monaten bis zum Auftreten von Metastasen nach BCR auf. Die mittlere Dauer bis

zum Auftreten eines BCR bei allen Patienten betrug 32 Monate, sodass die Zeit bis zum BCR nicht signifikant kürzer als bei den Patienten, die später ein BCR entwickelten, war. Die metastasenfremie 2-, 5-, und 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem Auftreten eines BCR betrug 93,0 %, 84,8% und 76.1% in der Gesamtpopulation; in der low-risk Gruppe 95.9%, 92.9% und 87.7% und in der high-risk Gruppe 90.7%, 78.4% und 66,5%.

Pound et al. haben in einer retrospektiven Studie ein metastasenfrees 15-Jahres Überleben nach BCR von 82% beschrieben. Die prognostischen Faktoren, die mit dem metastasenfrees Überleben signifikant assoziiert waren, waren der Gleason-Score, die Zeit bis zum Auftreten eines BCR und die PSA-Verdoppelungszeit [67].

Bei der Arbeit von Sukumar et al haben 6,5% der Patienten mit BCR nach robotassistierter RPE Metastasen entwickeln [79].

In einer multizentrischen Studie wurde Patienten mit BCR nach RPE eingeschlossen, die keine Therapie bis zum Auftreten von Metastasen erhalten hatten. Die Studie zeigte ein metastasenfrees 10-Jahres Überleben von 46,0%. Der einzige unabhängige prognostische Faktor, der bei der multivariaten Statistik bezüglich des metastasenfrees Überleben eine statistische Signifikanz aufwies, war die PSA-Verdoppelungszeit [2].

In einer US-amerikanischen Arbeit von Boorjan et al. wurden 2.426 Patienten mit BCR nach offener retropubischer RPE eingeschlossen. Die Patienten wurden durchschnittlich 6,6 Jahre nach BCR verfolgt. Das metastasenfrees 5-Jahres Überleben betrug 75,8%. Prognostische Faktoren für eine systemische Progression waren der Gleason-Score, das Alter der Patienten, das pT-Stadium und die PSA-Verdoppelungszeit [8].

In unserer Arbeit waren bei der univariaten Statistik der Gleason-Score und das pT-Stadium mit dem metastasenfrees Überleben nach BCR signifikant assoziiert, während bei der multivariaten Cox-Regressions-Überlebensanalyse nur der Gleason-Score als einziger unabhängige prognostische Faktor identifiziert wurde. Nach eingehender Betrachtung der oben genannten Studien scheinen außer dem Gleason-Score, die PSA-Verdoppelungszeit und die Dauer bis zum Auftreten eines BCR nach der RPE eine signifikante Rolle zu spielen. In unserer Arbeit wurde die PSA-Verdoppelungszeit nicht evaluiert und die Zeit bis zum Auftreten eines BCR war nicht deutlich kürzer in der Gruppe der Patienten, die später Metastasen entwickelt haben (34,0 Monate versus 36,6 Monate).

## 9.3 Klinischer Progress und oligometastasiertes

### Prostatakarzinom

In unserer Arbeit wurde per Definition zwischen einem klinischen Progress des Tumors nach RPE (primär) und BCR differenziert. Acht Patienten, bei denen der PSA-Wert nach RPE persistierte oder anstieg und bei denen bildmorphologisch ein klinischer Tumorprogress zu sehen war, wurden in die Gruppe der Patienten mit BCR nicht eingeschlossen und separat evaluiert. Die karzinomspezifische Mortalität dieser Patienten betrug am Ende des Follow-ups 87,5% (7/8). Alle acht Patienten hatten positive Lymphknoten bei der RPE (pN1-Stadium) und 50,0% (4/8) wiesen zum Zeitpunkt der RPE entfernte Metastasen auf. Bei allen Patienten persistierte der PSA-Wert nach erfolgter RPE. Diese Patientengruppe wies eine ungünstige Prognose auf, obwohl alle Patienten adjuvant antihormonell behandelt wurden.

Ein persistierender PSA-Wert nach RPE ist mit ungünstigen Tumorcharakteristika und ungünstiger Prognose verbunden [69] [3] [85]. In der Arbeit von Preisser et al. betrug das metastasenfreie und karzinomspezifische 15-Jahres-Überleben 53,0% bzw. 75,5%, im Gegensatz zu den Patienten mit postoperativ undetektierbarem PSA, die ein metastasenfreies und karzinomspezifisches 15-Jahres-Überleben von 92,2% und 96,2% aufwiesen [69].

In unserer Arbeit sind vier Patienten eingeschlossen, die sich bei oligometastasiertem (M1) PCa einer RPE unterzogen haben. Drei von vier Patienten sind nach 14-27 Monaten nach der RPE an einem Tumorprogress verstorben, ein Patient war am Ende des follow-ups (70 Monate nach RPE) noch am Leben. Das oligometastasierte PCa war in unserem Kollektiv mit ungünstigen pathologischen Tumorcharakteristika und mit einem klinischen Progress des Tumors verbunden. Darüber hinaus hatten alle Patienten mit oligometastasiertem PCa Lymphknotenmetastasen (pN1).

Die zytoreduktive RPE kann den lokalen Komplikationen eines lokalen Tumorprogresses vorbeugen und in manchen Fällen das Gesamtüberleben der Patienten verlängern [48]. Die zytoreduktive RPE kann eine effektive Therapie in selektierten Patienten mit Knochenmetastasen, gutem Performance Status (ECOG) und gutem Ansprechen auf neoadjuvante ADT sein [33] [40].

## 9.4 Karzinomspezifisches Überleben

Das PCa kann auch in einem fortgeschrittenen Stadium therapiert werden.

Auch im Falle eines BCR oder einer Metastasierung kann man heutzutage durch eine angemessene Therapie das Überleben der Patienten deutlich verlängern. Die karzinomspezifische Mortalität bei unserer Arbeit betrug 3,3%. Das karzinomspezifische 2-, 5- und 10-Jahres Überleben unseres Kollektivs betrug 99,7%, 98,0 % und 94,2% bzw. 99,4%, 95,6% und 87,4 in high-risk Gruppe. Das karzinomspezifische 10-Jahres-Überleben der low-risk Gruppe betrug 100%.

Die Patienten unseres Kollektivs mit einem pT4-Stadium wiesen eine höhere karzinomspezifische Überlebensrate im Vergleich zu den Patienten mit einem pT3b Stadium auf. Dieses vermeidliche Paradoxon ist aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit pT4-Tumor als statistischer Fehler zu interpretieren.

Isbarn et al. berichteten von einem karzinomspezifischen 10-Jahres-Überleben von 81% bei Patienten mit positiven Lymphknoten (pN1-Stadium) sowie von 98%, 87% und 77% bei Patienten mit einem Stadium pT3a, pT3b und pT4 [46]. In unserer Arbeit betrug das karzinomspezifische 10-Jahres-Überleben bei Patienten mit pN1-Stadium 73,1%. Das karzinomspezifische 10-Jahres-Überleben bei pT3a, pT3b und pT4 Stadium betrug 93,8%, 75,3% und 78,3%.

Sukumar et al. [79] haben in Ihrer Arbeit ein karzinomspezifisches 8-Jahres-Überleben von 99,1% beschrieben. Die Patienten dieses Kollektivs haben sich einer robotassistierten RPE unterzogen.

In einer anderen Studie aus den USA wurde nach robotassistierter RPE beim lokal begrenzten PCa ein karzinomspezifisches 10-Jahres-Überleben von 98,8% berichtet [24]. Bei der Studie von Mullin et al., die in ihrem Kollektiv Patienten nach offener retropubischer RPE eingeschlossen haben, zeigte sich ein karzinomspezifisches Überleben von 97,4% [57]. Hruza et al. haben nach laparoskopischer RPE ein karzinomspezifisches 5-Jahres-Überleben von 98,6% beschrieben [43].

In einer anderen Arbeit mit 4.803 robotassistierten RPEs wurde ein karzinomfreies 5-Jahres-Überleben von 96,1% bei Patienten mit pN0-Stadium beschrieben [79]. Das karzinomspezifische 5-Jahres-Überleben bei pN0 betrug in unserer Arbeit 99,7%. Eine kanadische Arbeit mit 1.360 Patienten nach offener RPE berichtete über ein karzinomspezifisches 10-Jahres-Überleben von 98% [62]. Die Technik der RPE scheint nicht das karzinomspezifische Überleben zu beeinflussen.

Der Gleason-Score, das pT3b-Stadium und das pN1-Stadium scheinen in der Literatur eine signifikante Rolle für das karzinomspezifische Überleben zu spielen [65] [44]. Der Gleason-Score und das pN1-Stadium waren in unserer Arbeit die wichtigsten prognostischen Faktoren für das karzinomspezifische Überleben, gefolgt von PSA-Wert und Alter der Patienten. Das pT-Stadium und der PSA-Wert waren zwar bei univariater aber nicht bei multivariater Statistik mit dem karzinomspezifischen Überleben signifikant assoziiert.

## 9.5 Gesamtüberleben

Das PCa ist ein langsam wachsendes Karzinom, sodass dessen Frühdiagnose fast immer zu einer kurativen Therapie führt. Bei der PIVOT Studie [86] wurden 731 Patienten mit lokalisiertem PCa zur RPE und zu watchfull-waiting randomisiert. Die Gesamtmortalität betrug in der Gruppe der Patienten, die eine RPE erhalten, 47% und in der Gruppe der Patienten unter watchfull-waiting 49%. Auf der anderen Seite zeigte bei der skandinavischen Studie SPCG-4, dass die RPE deutlich das Gesamtüberleben, das karzinomspezifische Überleben und das metastasenfreie Überleben im Vergleich zum watchfull-waiting verbessert [7]. In beiden Studien sind Patienten mit lokal begrenztem PCa eingeschlossen.

In unserer Arbeit betragen das 2-, 5- und 10-Jahres Gesamtüberleben 99,0%, 94,9% und 82,1%. Bei der Arbeit von Hruza et al. betragen das 5- und 10-Jahres Gesamtüberleben nach laparoskopischer RPE 94,9% und 93,2% [43].

In einer kanadischen Studie wurden 1.360 Patienten nach offener retropubische RPE eingeschlossen. Das 10-Jahres Gesamtüberleben betrug 87% [62]. Die Gesamtmortalität in der Arbeit von Sukumar et al. betrug 1,5%, während sie bei der vorliegenden Analyse bei 6,1% lag. Der Unterschied ist durch die deutlich längere Nachverfolgungszeit unserer Arbeit zu erklären [79].

Die Ergebnisse unserer Arbeit sind mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar. Das Alter war in unserer Arbeit der wichtigste prognostische Faktor für das Gesamtüberleben, gefolgt von Gleason-Score, pT- und pN1-Stadium. Bei den Patienten der high-risk Gruppe stellten sich auch die positiven Schnittränder bei der RPE als signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben dar. Aufgrund dessen, dass

das 10-Jahres Gesamtüberleben bei der high-risk Gruppe unseres Kollektivs 74% betrug und das Alter der wichtigste prognostische Faktor war, lässt sich schlussfolgern, dass die RPE eine gute Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem PCa ist.

## **9.6 Einschränkungen der Doktorarbeit**

### **9.6.1 Lost to follow-up-Patienten**

Alle 1.368 Patienten sind nach offener retropubischer RPE regulär aus der Klinik entlassen worden. Die Daten von 207 Patienten (15,1 %) konnten postoperativ nicht erhoben werden. Aus diesem Grund sind diese Patienten nicht in die Auswertung der Endpunkte der Doktorarbeit eingeschlossen.

Bezüglich der präoperativen Patientendaten zeigte sich zwischen beiden Patientengruppen (lost to follow-up vs. eingeschlossene Patienten) kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 40). Was die postoperativen Patientendaten angeht, unterschied sich die Gruppe der lost to follow-up-Patienten nur in ihrem Resektionsstatus (R) von den Patienten, die in die Arbeit eingeschlossen wurden (N=1.161), wobei der Unterschied mit  $p=0,05$  grenzwertig statistisch signifikant war. Der mittlere PSA-Wert der 207 Lost to follow-up-Patienten war  $10,0 \pm 12,0$  ng/ml gegenüber  $12,2 \pm 19,2$  ng/ml bei den weiter verfolgten Patienten ( $p=0.30$ ) und dementsprechend nicht signifikant unterschiedlich. In Tabelle 41 sind die postoperativen Patiententumorcharakteristika beider Gruppen im Vergleich dargestellt.

**Tabelle 40.** Vergleich der präoperativen Daten der lost to follow-up-Gruppe mit den in die Auswertung eingeschlossenen Patienten

		lost to follow-up		followed		p
		n	%	n	%	
cT	cT1c	103	49,8	657	56,6	0,11
	cT2a	48	23,2	187	16,1	
	cT2b	25	12,1	121	10,4	
	cT2c	16	7,7	113	9,7	
	cT3	15	7,2	83	7,2	
Gleason präoperativ	6	125	60,4	682	58,7	0,42
	7a	39	18,8	276	23,8	
	7b	17	8,2	97	8,4	
	8	14	6,8	52	4,5	
	9	11	5,3	49	4,2	
	10	1	0,5	5	0,4	
Nervsparing	nein	119	57,5	712	61,3	0,54
	einseits	31	15,0	168	14,5	
	beidseits	57	27,5	281	24,2	
cM	cM0	207	100	1.158	99,7	1,0
	cM1	0	0	3	0,3	

**N= 1.368**

**Tabelle 41.** Vergleich der postoperativen Daten der lost to follow-up-Gruppe mit den in die Auswertung eingeschlossenen Patienten

		lost to follow-up		followed		p
		n	%	n	%	
pT	pT2a	17	8,2	73	6,3	0,48
	pT2a	1	0,5	8	0,7	
	pT2c	113	54,6	572	49,3	
	pT3a	50	24,2	318	27,4	
	pT3b	20	9,6	151	13,0	
	pT4	6	2,9	39	3,3	
Gleason postoperativ	6	100	48,3	498	42,9	0,50
	7a	49	23,7	310	26,7	
	7b	30	14,5	168	14,5	
	8	15	7,3	88	7,6	
	9	11	5,3	92	7,9	
	10	2	1,0	5	0,4	
R-Status	R0	180	87,0	946	81,5	0,05
	R1	27	13,0	215	18,5	
pN-Stadium	pN0	185	89,4	1.007	87,6	0,46
	pN1	22	10,6	143	12,4	
Adjuvante Radiatio	nein	180	87,0	956	82,3	0,09
	ja	27	13,0	205	17,7	
Adjuvante ADT	nein	183	88,4	1.000	86,1	0,37
	ja	24	11,6	161	13,9	

## **9.6.2 Vielfalt an Operateuren**

Die Patienten unseres Kollektivs wurden von insgesamt sieben Operateuren operiert. Obwohl alle Operateure die gleiche Operationstechnik und OP-Schritte verwendet haben, kann es durchaus zu heterogenen Ergebnissen, was die lokale Resektion des Tumors (R-Status) oder die Entfernung der Lymphknoten (pN-Status) angeht, kommen. Erfahrung und Fähigkeit des Operateurs können sowohl die funktionellen als auch die onkologischen Ergebnisse nach RPE beeinflussen.

## **9.6.3 Art der Arbeit**

Es handelt sich um eine retrospektive unizentrische Arbeit, welche keine Verallgemeinerung der Ergebnisse zulässt.

## **9.6.4 Adjuvante Therapie**

Die Patienten, die adjuvant oder aufgrund eines BCR oder Tumorprogresses mittels Salvage-Therapie behandelt wurden, wurden nicht separat evaluiert.

# 10 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die radikale Prostatektomie (RPE) ist gemäß der deutschen S3-Leitlinie eine der empfohlenen Therapien des Prostatakarzinoms (PCa) bei allen Tumorrisikoprofilen nach d'Amico. Auch im Falle eines fortgeschrittenen PCa kann die RPE im Rahmen einer multimodalen Therapie das Überleben der Patienten verlängern und gute onkologische Langzeitergebnisse bieten.

**Fragestellung:** Ziel der vorliegenden monozentrischen retrospektiven Studie war es, die onkologischen Langzeitergebnisse nach offener RPE aus einer großen Ausbildungsklinik für Operateure zu evaluieren sowie die prognostischen Faktoren zu identifizieren, die die onkologischen Ergebnisse beeinflussen. Zur Qualitätskontrolle des PCa-Zentrums erfolgte der Vergleich mit anderen großen PCa-Zentren sowohl in Europa als auch weltweit. Schließlich wurde überprüft, ob die RPE als Standardtherapie auch für das fortgeschrittene PCa im Rahmen einer multimodalen Therapie gute onkologische Langzeitergebnisse aufweist.

**Material und Methoden:** Zwischen dem Januar 2008 und Dezember 2016 unterzogen 1.373 Patienten im Klinikum Fulda einer offenen RPE aufgrund eines PCa. Schließlich sind 1.161 Patienten in die Auswertung der Dissertation eingeschlossen worden. Das mittlere Follow-up der Patienten betrug 75 Monate. Die Patienten wurden in zwei modifizierte PCa-Risikogruppen aufgeteilt (low und high-risk). Auf eine Stratifizierung der Patienten nach der d'Amico-Klassifikation wurde verzichtet, da im Prostatektomie-Präparat bei 28% der Patienten mit einem klinischen Stadium cT1c ein organüberschreitendes Karzinom ( $\geq$ pT3a) diagnostiziert und bei 27,7 % ein Upgrading des Gleason-Scores beobachtet wurde. Die low-risk Gruppe bestand aus Patienten mit einem lokal begrenzten PCa (pT2-Stadium), PSA-Wert  $\leq$ 20ng/ml und Gleason-Score 6-7b ohne Lymphknotenmetastasen (N0). Die high-risk Gruppe hatte ein lokal fortgeschrittenes Karzinom ( $\geq$ pT3a-Stadium) und/oder PSA-Wert  $>$ 20ng/ml und/oder Gleason-Score  $\geq$ 8 und/oder lymphogen metastasiertes Karzinom (N1).

**Ergebnisse:** Das BCR-freie 2-, 5- und 10-Jahres Überleben betrug im Gesamtkollektiv 86,9%, 68,6% und 58,2%; bei den Patienten der low-risk Gruppe 90,0%, 77,7% und 68,4% und bei den denen der high-risk Gruppe 84,3%, 58,8% und 47,0%. Der Gleason-Score war der wichtigste prognostische Faktor, gefolgt von pT-Stadium. Die positiven Schnittränder (R1) waren nur bei den Patienten der low-risk Gruppe als unabhängiger prognostischer Faktor zu sehen. Das metastasenfreie 2-, 5- und 10-Jahres Überleben nach

dem Auftreten eines BCR war in der Gesamtpopulation 93,0%, 84,8% und 76,1%; in der low-risk Gruppe 95,9%, 92,9% und 87,7% und in der high-risk Gruppe 90,8%, 78,5% und 66,6%. Der Gleason-Score war der einzige signifikant prognostische Faktor. Das karzinomspezifische 2-, 5- und 10-Jahres Überleben betrug im Gesamtkollektiv 99,7%, 98,0 % und 94,2% und in der high-risk Gruppe 99,4%, 95,6% und 87,4%. Der Patienten der low-risk Gruppe wiesen ein karzinomspezifisches 10-Jahres Überleben von 100% auf. Für das karzinomspezifische Überleben waren der Gleason-Score und das pN1-Stadium die wichtigsten prognostischen Faktoren. Schließlich betrug das 2-, 5- und 10-Jahres Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv 99,0%, 94,9% und 82,1%; 99,1%, 96,6% und 89 % in der low risk und 98,7 %, 92,8 % und 73,9 % in der high-risk Gruppe. Das Alter war unabhängig vom Tumorrisikoprofil der wichtigste prognostische Faktor. Der postoperativ persistierende oder ansteigende PSA-Wert war mit einem klinischen Progress und einer sehr ungünstigen Prognose verbunden. Vier Patienten unseres Kollektivs, die sich einer zytoreduktiven RPE bei oligometastasiertem PCa unterzogen, wiesen eine hohe karzinomspezifische Mortalität (75%) auf.

**Diskussion und Schlussfolgerung:** Die Technik der RPE beeinflusst weder die Inzidenz positiver Schnittränder (R1) noch die onkologischen Langzeitergebnisse nach RPE. Stattdessen scheinen die Erfahrung und die Fähigkeit des Operateurs die größte Rolle zu spielen. Die RPE ist bei frühen Stadien des PCa in einem hohen Maße kurativ.

Auch beim high-risk PCa stellt die RPE eine sehr gute Therapieoption dar. So war in unserer Arbeit das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation der wichtigste prognostische Faktor für das Gesamtüberleben unabhängig vom Tumorrisikoprofil. Auch im Fall eines BCR weisen die Patienten eine gute Prognose auf; eine systemische Progression des PCa nach BCR kommt selten vor. Hier spielt der Gleason-Score die größte prognostische Rolle. Der persistierende PSA-Wert nach RPE ist ein sehr ungünstiger prognostischer Faktor, der mit einem klinischen Progress und erhöhter Mortalität verbunden ist. Schließlich kann die zytoreduktive RPE beim oligometastasierten PCa das symptomfreie Überleben und in selektierten Fällen das Gesamtüberleben verlängern. Weitere prospektive Studien sind abzuwarten, um die langfristigen onkologischen Ergebnisse zu evaluieren. Die onkologischen Ergebnisse unseres PCa-Zentrums sind mit anderen Zentren in Europa und mit denen in den USA vergleichbar.

## Summary

**Background:** The radical prostatectomy (RPE) is one of the recommended therapies for prostate cancer (PCa) according to German S3-guidelines, concerning all risk groups based on d'Amico classification. Even in the case of an advanced PCa, RPE can prolong the overall survival and provide good long-term oncological outcomes as part of a multimodal therapy.

**Objectives:** The aim of the present monocentric retrospective study was to evaluate the long-term oncological outcomes of patients undergoing open RPE performed in a large teaching hospital for urologic surgeons in Germany. In the context of a quality control of the PCa-center, we compared our oncological outcomes with those of other PCa-centres in Europe and worldwide. In addition, the current study tried to identify the prognostic factors, which affect the oncological outcomes after RPE and to determine if RPE is able to provide satisfactory oncological outcomes as a standard therapy for advanced PCa as a part of a multimodal therapy.

**Methods:** Between January 2008 and December 2016, 1.373 patients were treated with RPE due to a PCa in our centre, 1.161 of whom were included in the study. The median follow-up was 75 months. In order to minimize the selection bias, the patients were divided into two modified risk groups (low and high-risk). A stratification of the patients according to the d'Amico classification was avoided, due to the fact that 28% of patients with a clinical stage cT1c were diagnosed with a locally advanced PCa and 27.7% had an upgrading of the Gleason score in RPE-specimens. The low-risk group consisted of patients with a localised PCa (pT2-Stage), prostate-specific antigen (PSA)  $\leq$  20ng/ml and Gleason score between 6-7b without lymph node metastasis (N0). The high-risk group consisted of patients with a locally advanced tumour ( $\geq$ pT3a) and/or PSA  $>$ 20ng/ml and/or Gleason score  $\geq$ 8 and/or lymphogenic metastatic spread (N1).

**Results:** The 2-, 5- and 10-year biochemical recurrence (BCR)-free survival was overall 86,9%, 68,6% and 58,2%; in the low-risk group 90%, 77,7% and 68,4% and in the high-risk group 84,3%, 58,7% and 47,0%. The Gleason-score was the most important prognostic factor, followed by pT- stage. The positive surgical margins were only in the low-risk group statistically associated with BCR-free survival.

The 2-, 5-, and 10-year metastasis-free survival after BCR was overall 93,0%, 84,8% and 76,1%; in the low-risk group 95,9%, 92,9% and 87,7% and in the high-risk group 90,7%, 78,4% and 66,5%. The Gleason-score was in accordance to the multivariate Cox

regression analysis the only statistically significant prognostic factor for metastasis-free survival after BCR. The 2-, 5-, and 10-year cancer-specific survival was overall 99,7%, 98,0% and 94,2 and in the high-risk group 99,4%, 95,6% and 87,4%. The 10-year cancer-specific survival was 100% in the low-risk group. The Gleason score and the pN1-stage played the most important role. Finally, the 2-, 5- and 10-year overall survival rate was overall 99,0%, 94,9% and 82,1%; 99,1%, 96,6% and 89,0% in the low risk and 98,7%, 92,8% and 73,9% in the high-risk group. Age was the most important prognostic factor for overall survival in both groups of patients. An elevated prostate-specific antigen (PSA) after RPE was associated with a clinical progression and a very high cancer specific mortality rate (87,5%). Four patients with an oligometastatic prostate cancer had a poor prognosis after RPE, with a mortality rate of 75% at the end of follow-up.

**Conclusions:** The technique of RPE does not affect the incidence of positive surgical margins (R1) nor the long-term oncological outcomes after RPE. Instead, the surgeon's experience and ability seem to play the most important role. RPE is a curative therapy in early stages of PCa and a very good therapy option for high-risk PCa, as the age of patients at the time of the surgery was the most important prognostic factor for overall survival in our study, regardless of the tumor risk profile.

Even in case of a BCR, patients have a good prognosis; a systemic progression after BCR is rare. Here, the Gleason score is the most important prognostic factor. The persistent PSA after RPE is a very unfavourable prognostic factor associated with clinical progress and increased mortality. Finally, cytoreductive RPE in oligometastatic PCa can prolong symptom-free and overall survival in selected cases. Further prospective studies are required to evaluate the long-term oncological outcomes. The oncological outcomes of our PCa-center are comparable to other centres in Europe and USA.

# 11 Literatur

1. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ (2013) Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *European urology* 63(5): 800–809
2. Antonarakis ES, Chen Y, Elsamanoudi SI et al. (2011) Long-term overall survival and metastasis-free survival for men with prostate-specific antigen-recurrent prostate cancer after prostatectomy: analysis of the Center for Prostate Disease Research National Database. *BJU international* 108(3): 378–385
3. Bianchi L, Nini A, Bianchi M et al. (2016) The Role of Prostate-specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy for the Prediction of Clinical Progression and Cancer-specific Mortality in Node-positive Prostate Cancer Patients. *European urology* 69(6): 1142–1148
4. Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA (2005) Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 66(5 Suppl): 83–94
5. Bianco FJ, Wood DP, Cher ML et al. (2003) Ten-year survival after radical prostatectomy: specimen Gleason score is the predictor in organ-confined prostate cancer. *Clinical prostate cancer* 1(4): 242–247
6. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H et al. (2014) Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 370(10): 932–942
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M et al. (2011) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 364(18): 1708–1717
8. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK et al. (2011) Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *European urology* 59(6): 893–899
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 68(6): 394–424
10. Brierley JD (2017) *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. John Wiley & Sons, Incorporated, Chicester
11. Bruner DW, Moore D, Parlanti A et al. (2003) Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer* 107(5): 797–803
12. Carini M, Masieri L, Minervini A et al. (2008) Oncological and functional results of antegrade radical retropubic prostatectomy for the treatment of clinically localised prostate cancer. *European urology* 53(3): 554–561

13. Carter HB, Pearson JD (1997) PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN VELOCITY AND REPEATED MEASURES OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN. *Urologic Clinics of North America* 24(2): 333–338
14. Castro E, Goh C, Olmos D et al. (2013) Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31(14): 1748–1757
15. Catalona WJ (2018) Prostate Cancer Screening. *The Medical clinics of North America* 102(2): 199–214
16. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM et al. (1998) Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 279(19): 1542–1547
17. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. (1991) Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *The New England journal of medicine* 324(17): 1156–1161
18. Chun FK-H, Graefen M, Zacharias M et al. (2006) Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World journal of urology* 24(3): 273–280
19. Corcoran NM, Hong MKH, Casey RG et al. (2011) Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. *BJU international* 108(8 Pt 2): E202-10
20. Cox ME, Gleave ME, Zakikhani M et al. (2009) Insulin receptor expression by human prostate cancers. *The Prostate* 69(1): 33–40
21. Croghan SM, Matanhelia DM, Foran AT et al. (2018) Oncological Outcomes of Open Radical Retropubic Prostatectomy in Ireland: A Single Surgeon's 5-Year Experience. *Surgery journal (New York, N.Y.)* 4(4): e226-e234
22. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB (2014) Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *European urology* 65(6): 1058–1066
23. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280(11): 969–974
24. Diaz M, Peabody JO, Kapoor V et al. (2015) Oncologic outcomes at 10 years following robotic radical prostatectomy. *European urology* 67(6): 1168–1176

25. Epstein JI (2000) Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *The American journal of surgical pathology* 24(4): 477–478
26. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB et al. (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 29(9): 1228–1242
27. Epstein JI, Egevad L, Amin MB et al. (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology* 40(2): 244–252
28. Ewing CM, Ray AM, Lange EM et al. (2012) Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *The New England journal of medicine* 366(2): 141–149
29. Finkelstein J, Eckersberger E, Sadri H et al. (2010) Open Versus Laparoscopic Versus Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: The European and US Experience. *Reviews in urology* 12(1): 35–43
30. Fontenot PA, Mansour AM (2013) Reporting positive surgical margins after radical prostatectomy: time for standardization. *BJU international* 111(8): E290-9
31. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA et al. (2005) Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 294(4): 433–439
32. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F et al. (2003) Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 61(2): 365–369
33. Gandaglia G, Fossati N, Stabile A et al. (2017) Radical Prostatectomy in Men with Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with Long-term Follow-up. *European urology* 72(2): 289–292
34. Gleason DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports* 50(3): 125–128
35. Haese A, Knipper S, Isbarn H et al. (2019) A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU international* 123(6): 1031–1040
36. Han M, Partin AW, Zahurak M et al. (2003) Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology* 169(2): 517–523

37. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F et al. (2012) Die Geschichte der Prostatektomie - Von den Anfängen bis DaVinci (The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci). *Aktuelle Urologie* 43(4): 228–230
38. Haubitz I (1995) Beschreibung statistischer Methoden [Unveröffentlichte Ausgabe]. Würzburg. [Unveröffentlichte Ausgabe].
39. Hauschild T, Jentschel M (2001) Comparison of maximum likelihood estimation and chi-square statistics applied to counting experiments. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 457(1-2): 384–401
40. Heidenreich A, Pfister D (2020) Radical cytoreductive prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastatic disease. *Current opinion in urology* 30(1): 90–97
41. Helpap B, Egevad L (2007) Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen (The value of the modified Gleason grading system of prostate adenocarcinoma in routine urological diagnostics). *Der Urologe. Ausg. A* 46(1): 59–62
42. Hoogendam A, Buntinx F, Vet HC de (1999) The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Family practice* 16(6): 621–626
43. Hruza M, Bermejo JL, Flinspach B et al. (2013) Long-term oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy. *BJU international* 111(2): 271–280
44. Hsu C-Y, Wildhagen MF, van Poppel H et al. (2010) Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU international* 105(11): 1536–1540
45. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH et al. (2018) Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 362: k3519
46. Isbarn H, Huland H, Graefen M (2013) Results of radical prostatectomy in newly diagnosed prostate cancer: long-term survival rates in locally advanced and high-risk cancers. *Deutsches Arzteblatt international* 110(29-30): 497–503
47. Islami F, Moreira DM, Boffetta P et al. (2014) A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *European urology* 66(6): 1054–1064
48. Jenjitrant P, Touijer KA (2019) Role of surgery in oligometastatic prostate cancer. *Prostate international* 7(4): 125–130

49. Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA et al. (1999) Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. *Urology* 54(5): 884–890
50. Kibel AS, Ciezki JP, Klein EA et al. (2012) Survival among men with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy or radiation therapy in the prostate specific antigen era. *The Journal of urology* 187(4): 1259–1265
51. Kim JK, Jeong CW, Ku JH et al. (2019) Prostate specific antigen (PSA) persistence 6 weeks after radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection as predictive factor of radiographic progression in node-positive prostate cancer patients. *Journal of Cancer* 10(10): 2237–2242
52. Liesenfeld L, Kron M, Gschwend JE et al. (2017) Prognostic Factors for Biochemical Recurrence More than 10 Years after Radical Prostatectomy. *The Journal of urology* 197(1): 143–148
53. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G et al. (1987) Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *The Journal of clinical investigation* 80(2): 281–285
54. Maruyama Y, Sadahira T, Araki M et al. (2020) Factors predicting pathological upgrading after prostatectomy in patients with Gleason grade group 1 prostate cancer based on opinion-matched biopsy specimens. *Molecular and clinical oncology* 12(4): 384–389
55. Marzo AM de, Marchi VL, Epstein JI et al. (1999) Proliferative Inflammatory Atrophy of the Prostate. *The American Journal of Pathology* 155(6): 1985–1992
56. Meyer JS, Sufrin G, Martin SA (1982) Proliferative Activity of Benign Human Prostate, Prostatic Adenocarcinoma and Seminal Vesicle Evaluated by Thymidine Labeling. *The Journal of urology* 128(6): 1353–1356
57. Mullins JK, Feng Z, Trock BJ et al. (2012) The impact of anatomical radical retropubic prostatectomy on cancer control: the 30-year anniversary. *The Journal of urology* 188(6): 2219–2224
58. Murata Y, Tatsugami K, Yoshikawa M et al. (2018) Predictive factors of biochemical recurrence after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 25(3): 284–289
59. Nayyar R, Singh P, Gupta NP et al. (2010) Upgrading of Gleason score on radical prostatectomy specimen compared to the pre-operative needle core biopsy: an Indian experience. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India* 26(1): 56–59

60. (2019) NICE Guidance - Prostate cancer: diagnosis and management: © NICE (2019)  
Prostate cancer: diagnosis and management. *BJU international* 124(1): 9–26
61. Pak S, You D, Jeong IG et al. (2019) Time to biochemical relapse after radical prostatectomy and efficacy of salvage radiotherapy in patients with prostate cancer. *International journal of clinical oncology* 24(10): 1238–1246
62. Peacock M, Quirt J, James Morris W et al. (2015) Population-based 10-year event-free survival after radical prostatectomy for patients with prostate cancer in British Columbia. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 9(11-12): 409–413
63. Perera M, Papa N, Christidis D et al. (2016) Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology* 70(6): 926–937
64. Pfister D, Bolla M, Briganti A et al. (2014) Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *European urology* 65(6): 1034–1043
65. Pierorazio PM, Guzzo TJ, Han M et al. (2010) Long-term survival after radical prostatectomy for men with high Gleason sum in pathologic specimen. *Urology* 76(3): 715–721
66. Porpiglia F, Luca S de, Passera R et al. (2016) Multiparametric-Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy Improves Agreement Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score. *Anticancer research* 36(9): 4833–4839
67. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. (1999) Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281(17): 1591–1597
68. Powell IJ (2007) Epidemiology and pathophysiology of prostate cancer in African-American men. *The Journal of urology* 177(2): 444–449
69. Preisser F, Chun FKH, Pompe RS et al. (2019) Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. *European urology* 76(1): 106–114
70. Rao A, Vapiwala N, Schaeffer EM et al. (2019) Oligometastatic Prostate Cancer: A Shrinking Subset or an Opportunity for Cure? *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting* 39: 309–320
71. Robert Koch Institut (2019) *Krebs in Deutschland für 2015/2016*(12th ed): 98–101
72. Roehl KA, Han M, Ramos CG et al. (2004) Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *The Journal of urology* 172(3): 910–914

73. Röhke M, Blondin D, Schlemmer H-P et al. (2013) PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata (PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate). *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 185(3): 253–261
74. (2019) S3-Leitlinie Prostatakarzinom
75. Setton J (2013) PROBASA-Studie--Optimierung des PSA-Screenings (PROBASA study - optimizing PSA screening). *Aktuelle Urologie* 44(6): 431
76. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds) (2011) *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7., Auflage. John Wiley & Sons, New York, NY
77. Sobin LH, Wittekind C (2002) *TNM. Classification of malignant tumours*, 6th ed. Wiley-Liss, New York
78. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA et al. (2009) Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(26): 4300–4305
79. Sukumar S, Rogers CG, Trinh QD et al. (2014) Oncological outcomes after robot-assisted radical prostatectomy: long-term follow-up in 4803 patients. *BJU international* 114(6): 824–831
80. Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R et al. (2014) Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 52(5): 725–733
81. Trock BJ, Han M, Freedland SJ et al. (2008) Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 299(23): 2760–2769
82. Tsodikov A, Gulati R, Carvalho TM de et al. (2017) Is prostate cancer different in black men? Answers from 3 natural history models. *Cancer* 123(12): 2312–2319
83. Venderink W, van Luijckelaar A, van der Leest M et al. (2019) Multiparametric magnetic resonance imaging and follow-up to avoid prostate biopsy in 4259 men. *BJU international* 124(5): 775–784
84. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC (1983) Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *The Prostate* 4(5): 473–485
85. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D et al. (2015) Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and overall survival: 10-year data of the ARO 96-02 trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 91(2): 288–294

86. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. (2012) Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine* 367(3): 203–213

# **12 Anhang**

## **12.1 Danksagung**

Ich danke sehr herzlich Herrn Professor Dr. med. T. Kälble für die Überlassung des Themas sowie für die Chance in seiner Klinik sowohl arbeiten als auch promovieren zu lassen. Darüber hinaus möchte ich ihm für seine übermittelte Liebe und Denkweise für das Fach der Urologie danken.

Herrn Professor Dr. med. M.-O. Grimm möchte ich sehr herzlich für die Motivation und Hilfe zum Beenden dieser Doktorarbeit danken.

Ich danke ganz besonders Frau Dr. Imme Haubitz für Ihre Hilfe und Beratung bei der statistischen Analyse und Auswertung der Endpunkte der Doktorarbeit.

Im Weiteren danke ich sehr Frau Dr. Katharina Leucht für Ihre Beratung und mühevollen Korrektur der Doktorarbeit.

Bei niedergelassenen Urologen in Landkreis Fulda möchte ich mich für Ihre Zusammenarbeit zwecks Datenerhebung ganz herzlich bedanken.

Schließlich möchte ich meiner Frau Sofia danken, dass sie mich immer unterstützt.