

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Huber

in Zusammenarbeit mit der
Klinik für Urologie und Kinderurologie am Klinikum Fulda
Direktor: Prof. Dr. med. Tilmann Kälble

**Langzeitergebnisse zur
Strahlentherapie nach
radikaler Prostatektomie als
adjuvante Radiatio
versus
Salvage-Radiatio bei Persistenz des
prostataspezifischen Antigens**

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

Ronja Köckerling
aus Berlin-Steglitz

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
31.10.2024

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. med. Tilmann Kälble

1. Korreferent: Prof. Dr. Sebastian Adeberg

**Für
Arnold, Beatrix und Lena**

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	2
2	Abkürzungsverzeichnis	5
3	Abbildungsverzeichnis	8
4	Tabellenverzeichnis.....	9
5	Einleitung	11
5.1	Das Prostatakarzinom	11
5.1.1	Epidemiologie	11
5.1.2	Risikofaktoren	12
5.1.3	Früherkennung	13
5.1.4	Primärdiagnostik.....	14
5.1.5	Histopathologie.....	15
5.1.5.1	Histopathologische Typen von Tumoren der Prostata.....	15
5.1.5.2	Gleason-Score und ISUP-Grad	15
5.1.6	Klassifikation und Staging	17
5.1.6.1	TNM-Klassifikation	17
5.1.6.2	UICC-Stadien	18
5.1.6.3	Risikostratifizierung nach D'Amico	18
5.1.6.4	Primärstaging	19
5.1.7	Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms.....	20
5.1.7.1	Therapieoptionen	20
5.1.7.2	Adjuvante Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie	21
5.1.7.3	PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie.....	22
5.1.8	Toxizitätskriterien nach RTOG/EORTC	23
5.1.9	Tumornachsorge nach radikaler Prostatektomie	25
6	Fragestellung	26
7	Material und Methoden	27
7.1	Patientenkollektiv	27

7.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	27
7.2	Datenbanken und Datenerhebung.....	28
7.3	Methodik	29
7.3.1	Therapie- und Nachsorgealgorithmus	29
7.3.2	Operative Technik der radikalen Prostatektomie	30
7.3.3	Durchführung der Radiatio	31
7.4	Statistische Datenauswertung	31
8	Ergebnisse	33
8.1	Patientencharakteristika	33
8.1.1	Alter der Patienten bei RPE.....	33
8.1.2	Präoperativer PSA-Wert	34
8.1.3	Perioperative Patientencharakteristika	34
8.1.4	Radiatio	35
8.1.5	Adjuvante antihormonelle Therapie	38
8.2	BCR-freies Überleben.....	39
8.3	Metastasenfreies Überleben	42
8.4	Karzinomspezifisches Überleben und Gesamtüberleben.....	46
8.4.1	Karzinomspezifisches Überleben	47
8.4.2	Gesamtüberleben	50
8.5	Nebenwirkungen.....	53
8.5.1	Urogenitale und gastrointestinale Akut- und Spättoxizität nach RTOG ...	53
8.5.2	Zystektomie	55
8.5.3	Vesikourethrale Anastomosenstrikturen	57
9	Diskussion.....	60
9.1	BCR-freies Überleben.....	61
9.2	Metastasenfreies Überleben.....	62
9.3	Karzinomspezifisches Überleben und Gesamtüberleben.....	63
9.4	Onkologische Ergebnisse und PSA-Persistenz.....	64

9.5	Urogenitale und gastrointestinale Akut- und Spättoxizität	66
9.6	Zystektomie	68
9.7	Vesikourethrale Anastomosenstrikturen	69
9.8	Limitationen der Arbeit	70
9.9	Schlussfolgerung	71
10	Zusammenfassung	72
11	Literatur	76
12	Anhang	86
12.1	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen	86
12.2	Danksagung	87

2 Abkürzungsverzeichnis

AHT antihormonelle Therapie

ART adjuvante Radiotherapie

BCR biochemisches Rezidiv

CI Konfidenzintervall

CT Computertomographie

DRU digitorektale Untersuchung

EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Gy Gray

Hb Hämoglobin

HDR High-Dose-Rate

IMRT intensitätsmodulierte Radiotherapie

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ISUP International Society of Urological Pathology

LDR Low-Dose-Rate

LHRH Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

MAINZ Mixed Augmentation Ileum and Zecum

Max. Maximum

MeV Megaelektronenvolt

Min. Minimum

mpMRT multiparametrische Magnetresonanztomographie

MRT Magnetresonanztomographie

MW Mittelwert

n Anzahl

p p-Wert

p_c p aus dem Chi Quadrat Test

PCa Prostatakarzinom

PET Positronen-Emissions-Tomographie

p_{fy} p aus dem exakten Test nach Fisher und Yates

PI-RADS Prostate Imaging Reporting and Data System

p_{mp} p aus dem exakten Test nach Mehta und Patel

PSA prostataspezifisches Antigen

PSMA prostataspezifisches Membranantigen

p_U p aus dem U-Test nach Mann und Whitney

RCT randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

RPE radikale Prostatektomie

RTOG Radiation Therapy Oncology Group

SD Standardabweichung

SNP Single Nucleotide Polymorphism

SRT Salvage-Radiotherapie

SSZ Skelettszintigraphie

TUR-A transurethrale Resektion der Anastomose

UICC Union Internationale Contre le Cancer

VMAT Volumetric Modulated Arc Therapy (volumen- und intensitätsmodulierte Rotationsbestrahlung)

VUAS vesikourethrale Anastomosenstriktur

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Alter der Patienten bei RPE.....	33
Abbildung 2. Dosis und Indikation zur Radiatio	38
Abbildung 3. BCR-freies Überleben aller Patienten mit ART. n = 142.....	40
Abbildung 4. BCR-freies Überleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART	41
Abbildung 5. Metastasenfreies Überleben aller Patienten (ART und SRT). n = 180...43	
Abbildung 6. Metastasenfreies Überleben nach Indikation zur Radiatio	43
Abbildung 7. Metastasenfreies Überleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART	44
Abbildung 8. PCa-spezifisches Überleben aller Patienten (ART und SRT). n = 180. .47	
Abbildung 9. PCa-spezifisches Überleben nach Indikation zur Radiatio.....	48
Abbildung 10. PCa-spezifisches Überleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART	49
Abbildung 11. Gesamtüberleben aller Patienten (ART und SRT). n = 180.	50
Abbildung 12. Gesamtüberleben nach Indikation zur Radiatio	51
Abbildung 13. Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART	52
Abbildung 14. Strikturefreies Überleben aller Patienten (ART und SRT). n = 179.....	58
Abbildung 15. Strikturefreies Überleben nach Indikation zur Radiatio	58

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Gleason-Score und entsprechender ISUP-Grad.....	16
Tabelle 2. T-Kategorie.....	17
Tabelle 3. N-Kategorie.....	17
Tabelle 4. M-Kategorie.....	18
Tabelle 5. R-Kategorie.....	18
Tabelle 6. UICC-Stadium.....	18
Tabelle 7. Risikostratifizierung des PCa nach D'Amico et al.	19
Tabelle 8. Therapieoptionen des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen PCa.....	20
Tabelle 9. Indikation zur adjuvanten Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie.....	21
Tabelle 10. Bewertungskriterien der akuten Strahlenmorbidity (RTOG/EORTC).....	23
Tabelle 11. Bewertungskriterien der späten Strahlenmorbidity (RTOG/EORTC).....	24
Tabelle 12. Alter der Patienten bei RPE.....	33
Tabelle 13. Präoperativer PSA-Wert.....	34
Tabelle 14. Präoperativer PSA-Wert in drei Gruppen.....	34
Tabelle 15. Perioperative Patientencharakteristika.....	35
Tabelle 16. PSA-Wert vor Radiatio.....	36
Tabelle 17. Zeit von RPE bis Beginn Radiatio.....	36
Tabelle 18. Zeit von RPE bis Beginn Radiatio (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate).....	36
Tabelle 19. Bestrahlungstechnik.....	37
Tabelle 20. Gesamtdosis Radiatio.....	37
Tabelle 21. Adjuvante AHT.....	38
Tabelle 22. PSA-Wert nach Abschluss SRT.....	39
Tabelle 23. BCR nach RPE und abgeschlossener ART.....	39
Tabelle 24. Zeit von Beginn Radiatio bis BCR und von Beginn Radiatio bis letzte PSA-Messung.....	40
Tabelle 25. BCR-freies Überleben der Patienten mit ART gesamt sowie bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART.....	41
Tabelle 26. Auftreten und Lokalisation von Metastasen.....	42

Tabelle 27. Zeit bis Auftreten von Metastasen und bis Ende der Beobachtungszeit....	42
Tabelle 28. Metastasenfreies Überleben gesamt sowie nach Indikation zur Radiatio..	44
Tabelle 29. Metastasenfreies Überleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART	45
Tabelle 30. Überleben und Todesursache nach RPE und Radiatio bis Beobachtungsende	46
Tabelle 31. Beobachtungsdauer nach Grund für Beobachtungsende.....	46
Tabelle 32. PCa-spezifisches Überleben gesamt sowie nach Indikation für Radiatio ..	48
Tabelle 33. PCa-spezifisches Überleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART	49
Tabelle 34. Gesamtüberleben aller Patienten sowie nach Indikation für Radiatio.....	51
Tabelle 35. Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART	52
Tabelle 36. Auftreten von urogenitaler und gastrointestinaler Akut- und Spättoxizität..	53
Tabelle 37. Urogenitale und gastrointestinale Akut- und Spättoxizität aller Patienten sowie nach Indikation zur Radiatio.....	54
Tabelle 38. Zeit von Beginn der Radiatio bis Zystektomie.....	55
Tabelle 39. Indikation für Zystektomie und Form der Harnableitung	56
Tabelle 40. Auftreten und Anzahl von VUAS nach RPE	57
Tabelle 41. Strikturentfreies Überleben aller Patienten sowie nach Indikation zur Radiatio	59

5 Einleitung

5.1 Das Prostatakarzinom

5.1.1 Epidemiologie

Die Prostata zählt mit einem Anteil von 24,6 % zu der häufigsten Tumorlokalisation aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahre 2018 [59]. Betrachtet man alle Krebssterbefälle so rangiert das Prostatakarzinom (PCa) hier mit einem Anteil von 12 % hinter dem Lungenkarzinom auf Platz zwei [59]. Die nicht-melanotischen Hautkrebsformen wurden hierbei jeweils ausgenommen [59].

Auch weltweit stellt das PCa die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes dar [66]. Bezüglich der Krebstodesursache belegt das PCa hier ebenfalls hinter dem Lungenkarzinom den zweiten Platz [66]. Die weltweit höchsten Inzidenzraten finden sich in Nord- und Westeuropa, in der Karibik, Australien, Neuseeland, Nordamerika und Südafrika [66]. Asien und Nordafrika zeigen die niedrigsten Inzidenzraten [66]. Mutmaßlich tragen internationale Unterschiede in der Diagnostik des PCa zu einem erheblichen Teil der Variation der weltweiten PCa-Inzidenzen bei [66].

In Deutschland erkrankten im Jahr 2018 65.200 Männer neu an einem PCa [59]. Das mittlere Erkrankungsalter betrug hier 71 Jahre [59]. Im gleichen Jahr wurden 14.963 Sterbefälle bei einem mittleren Sterbealter von 80 Jahren erfasst [59]. Somit ergibt sich eine Inzidenz von 99,1/100.000 Männer bei einer Mortalitätsrate von 19,2/100.000 Männer [59]. Die relativen 5- und 10- Jahresüberlebensraten für Männer mit Prostatakrebs beliefen sich in den Jahren 2017 bis 2018 in Deutschland auf 89 % bzw. 88 % [59].

Vor dem 50. Lebensjahr tritt das Prostatakarzinom selten auf [59]. Die Neuerkrankungsraten steigen mit zunehmendem Alter an und erreichen in der Altersgruppe der 75- bis 79-jährigen Männer ihren Gipfel [59]. Mit weiter steigendem Lebensalter kommt es hiernach zu einem Abfall der Neuerkrankungsraten [59].

Nachdem die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate Anfang der 2000er Jahre einen Anstieg verzeichnete, ist sie seit 2011 leicht rückläufig und verläuft in den letzten Jahren eher konstant [59]. Dies wird auf eine früher lange Zeit steigende, zuletzt jedoch abnehmende Nutzung der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Früherkennungsuntersuchung zurückgeführt [59]. Bezüglich der altersstandardisierten Sterberate wurde bis zum Jahr 2007 eine kontinuierliche Verringerung mit seitdem annähernd stabilem Verlauf verzeichnet [59].

5.1.2 Risikofaktoren

Steigendes Alter, Ethnie und positive Familienanamnese stellen die wichtigsten Risikofaktoren für das PCa dar [6]. Chronische Entzündungen der Prostata sowie sexuell übertragbare Erkrankungen scheinen das Prostatakrebsrisiko zu erhöhen [59]. Bezüglich Lebensstil und Umweltfaktoren gibt es wenige gesicherte Risikofaktoren [59]. Das Alter stellt den wichtigsten Risikofaktor für das Auftreten eines PCa dar [40]. Mit steigendem Alter nimmt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines PCa zu [5].

Ein ebenso starker Risikofaktor für das PCa liegt in einer positiven Familienanamnese [52]. Die Anzahl der betroffenen Familienmitglieder, Verwandtschaftsgrad, Alter der betroffenen Familienmitglieder bei Diagnose und Tod, high-grade Tumore und andere Krebsarten (Brust, Ovar) nehmen Einfluss auf das Risiko [5]. So ist das Risiko einer PCa-Diagnose für Brüder und Söhne von Männern mit PCa um das ca. 2,5-fache erhöht [5]. Das hereditäre PCa bildet eine Untergruppe der familiären PCa, welche ein Verbreitungsmuster im Sinne eines nach Mendel'schem Gesetz vererbaren disponierenden Gens aufzeigen [52]. 43 % der PCa die in einem frühen Lebensalter bis zu 55 Jahren auftreten sind hereditär bedingt [52]. Es konnte gezeigt werden, dass BRCA1/2 Keimbahnmutationen einen aggressiveren Phänotyp des PCa mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenbeteiligung und Fernmetastasen sowie einem schlechteren Überleben bedingen [12]. Auch Keimbahnmutationen im HOXB13-Gen sind mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein hereditäres PCa assoziiert [20].

Im Vergleich zu monogenetischen Mutationen kommen Single Nucleotide Polymorphism (SNP) deutlich häufiger vor [6]. Einzelnen genommen hat jedes SNP eine geringe Auswirkung auf das PCa-Risiko [6]. Der kumulative Effekt von SNP's ist jedoch stärker und kann mit Hilfe von polygenetischen Risikoscores gemessen werden [6].

Auch schwarzafrikanische Abstammung stellt einen Risikofaktor für Prostatakrebs dar [56]. Männer afroamerikanischer Abstammung weisen die weltweit höchste PCa-Inzidenz und -Mortalität auf [6]. Eine multifaktorielle Genese scheint diesem Unterschied zu Grunde zu liegen [56]. Hierzu gehören unter anderem sozioökonomischer Status, Zugang zum Gesundheitssystem, Unterschiede in der Wirkung von Androgenen und genetische Disposition [56].

Eine schwache Evidenzlage besteht für den möglichen Einfluss von Lifestyle, Infektionen und Ernährungsfaktoren auf die Entwicklung eines PCa [5]. Rauchen und Alkoholkonsum zeigen in den meisten Studien kein Einfluss auf das PCa-Risiko [5]. Infektionen mit dem Cytomegalievirus, dem humanen Herpesvirus Typ 8, dem Herpes simplex Virus Typ 1 und 2, dem Hepatitis Virus B und C sowie dem humanen Papillomavirus Typ 16 sind mit einem PCa assoziiert [52]. Bezüglich des Einflusses von Ernährung auf das PCa-Risiko zeigen klinisch Studien kontroverse Ergebnisse [5].

5.1.3 Früherkennung

Ziel der Früherkennungsuntersuchung ist die Entdeckung von organbegrenzten, aggressiven PCa bei asymptomatischen Männern mit einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren [40]. In diesen Fällen ist eine kurative Therapie des PCa möglich [40]. Männer mit einer Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren profitieren bei langsamen natürlichem Verlauf des PCa in der Regel nicht von einer kurativen Therapie [40].

Laut deutscher S3-Leitlinie beinhaltet die Früherkennungsuntersuchung des PCa die Bestimmung des PSA-Wertes sowie optional die digitorektale Untersuchung (DRU) [40]. Das Intervall der Nachfolgeuntersuchungen richtet sich nach dem aktuellen PSA-Wert sowie dem Alter des Patienten [40].

Das PSA ist ein Glykoprotein, welches zu den Serinproteasen gehört und der Familie der Kallikreine zugeordnet wird [41]. Es wird ausschließlich von Epithelzellen der Prostata sezerniert [14] und ist an der Verflüssigung des seminalen Koagulums nach Ejakulation beteiligt [42]. Das PSA ist kein spezifischer Marker für ein PCa und kann auch bei gutartiger Prostatahyperplasie erhöht sein [64]. Harnverhaltung, akute Prostatitis sowie Manipulation an der Prostata in Form von DRU oder Katheterismus können den PSA-Wert beeinflussen [40].

In Bezug auf das PCa-Screening ist die DRU ein Test mit hoher Spezifität, jedoch geringer Sensitivität [29]. Bei normwertigem PSA hilft die DRU selten dabei ein klinisch signifikantes PCa zu diagnostizieren [16]. Bei Männern, die sich einem Screening mittels PSA unterziehen, hat die DRU somit nur einen geringen Nutzen in der Erkennung von klinisch signifikanten PCa [16].

Als Kritikpunkt der Früherkennungsuntersuchung des PCa gilt die Überdiagnostik und Übertherapie von PCa, die nie symptomatisch geworden wären [40]. Im Jahr 2020 erfolgte eine Nutzenbewertung des PCa-Screenings mittels PSA-Test durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [32]. Der in die Bewertung eingeschlossene Studienpool umfasste die europäische multizentrische ERSPC-Studie [31], die US-amerikanische PLCO-Studie [54] sowie zwei weitere randomisierte kontrollierte Studien (RCT) aus Kanada [38] und Schweden [44], welche allesamt das PCa-Screening mittels PSA-Test mit keinem Screening verglichen. Das IQWiG kommt in seinem Bericht zum Schluss, dass der Nutzen des PCa-Screenings mittels PSA-Test den Schaden durch Therapiefolgen bei Männern mit Überdiagnosen nicht aufwiegt [32]. Die deutschen S3-Leitlinie empfiehlt daher eine Beratung über Vor- und Nachteile der Früherkennungsuntersuchung des PCa [40].

5.1.4 Primärdiagnostik

Gemäß deutscher S3-Leitlinie wird zur Primärdiagnostik des PCa bei einem kontrollierten PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml oder karzinomsuspekter DRU die Durchführung einer Prostatabiopsie empfohlen [40]. Die Verwendung dieser Kriterien wurde bereits 1994 in einer Studie von Catalona et al. vorgeschlagen [13]. Die systematische Stanzbiopsie der Prostata mit Entnahme von zehn bis zwölf Gewebezylindern erfolgt unter transrektal-sonographischer Kontrolle [40]. Areale, die in bildgebenden Verfahren oder DRU suspekt erscheinen, sollen zusätzlich biopsiert werden [40].

Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) ermöglicht die Identifikation von karzinomsuspekten Arealen der Prostata und findet als ergänzendes Verfahren zur Detektion des PCa zunehmend Verwendung [60]. Die Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS)-Klassifikation ist ein strukturiertes Befundungsschema der mpMRT und basiert auf einer von eins bis fünf reichenden Likert-Skala [60].

Die PRECISION-Studie konnte zeigen, dass die Verwendung der mpMRT mit oder ohne nachfolgender gezielter Biopsie im Vergleich zur Standardbiopsie eine Verbesserung der Detektion von klinisch signifikanten PCa bei gleichzeitiger Reduktion von Überdiagnosen klinisch insignifikanter PCa mit sich bringt [34]. Zudem können unnötige Biopsien bei gleichzeitiger Reduktion der Stanzzyylinder pro Biopsie vermieden werden [34].

Ahdoot et al. verglichen die Kombination aus MRT-gestützter, gezielter Biopsie und systematischer Biopsie mit den jeweiligen Methoden einzeln [1]. Die Kombination beider Methoden führte neben einer besseren diagnostischen Genauigkeit zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine korrekte histopathologische Einstufung des PCa mit einer geringeren Rate an Upgrading im Prostatektomiepräparat [1].

Die hohe Rate an Überdiagnosen des PCa wird mit der hohen Prävalenz von kleinen PCa niedrigen Risikos begründet, welche meist einen indolenten Verlauf mit langsamer oder gar keiner Progression aufweisen [30]. Hugosson et al. konnten zeigen, dass eine alleinige MRT-gesteuerte Biopsie ohne zusätzliche systematische Biopsie das Risiko von Überdiagnosen um die Hälfte reduziert. Diese Reduktion erfolgt bei einem kleinen Anteil der Patienten jedoch auf Kosten der Erkennung von PCa mittleren Risikos [30].

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt den Einsatz der mpMRT in der Primärdiagnostik des PCa, bei negativer systematischer Biopsie mit fortbestehendem Karzinomverdacht sowie vor Einleitung einer aktiven Überwachung zum Ausschluss eines Upgradings [40]. Karzinomsuspekte Areale (PI-RADS ≥ 3) sollen gezielt biopsiert werden [40]. Bei unauffälliger mpMRT besteht ein Restrisiko für ein signifikantes PCa, sodass in diesem Fall eine systematische Biopsie zusätzlich zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden soll [40].

5.1.5 Histopathologie

5.1.5.1 Histopathologische Typen von Tumoren der Prostata

Das PCa wird mehrheitlich durch das epitheliale Adenokarzinom der Prostata repräsentiert [40]. Zu den selteneren bzw. besonders differenzierten PCa gehören unter anderem das atrophe, duktile, muzinöse, pseudohyperplastische, siegelringzellige oder sarkomatoide Adenokarzinom [40]. Ebenso sind hier das Basalzellkarzinom, das Urothelkarzinom, das Plattenepithelkarzinom, der gut differenzierte neuroendokrine Tumor (Karzinoid) sowie das schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinom (kleinzelliges Karzinom) zu nennen [40].

Die Gesamtheit der histologischen Typen der Prostatatumore kann der WHO-Klassifikation von Tumoren des Harnsystems und der männlichen Genitalorgane entnommen werden [47].

5.1.5.2 Gleason-Score und ISUP-Grad

Donald F. Gleason führte 1966 mit dem Gleason-Score ein Graduierungssystem für das PCa ein [23]. Das originale Gleason-Graduierungssystem klassifiziert das Adenokarzinom der Prostata anhand architektonischer Merkmale des Tumors. Die Einteilung erfolgt anhand einer 5-Punkte-Skala, wobei 1 einem gut differenzierten und 5 einem schlecht differenzierten Tumor entspricht [58]. Die Addition der zwei häufigsten Gleason-Muster ergibt den Gleason-Score des Prostataktomiepräparates [11]. Bei Stanzbiopsaten setzt sich der Gleason-Score aus dem häufigsten und dem am schlechtesten differenzierten Muster zusammen [11].

Der Gleason-Score ist ein wichtiger Prognosefaktor des PCa [58]. So stellt er in der Entscheidung der Therapiewahl zusammen mit dem Tumorstadium, Alter und PSA einen Schlüsselfaktor dar [58]. PCa mit einem Gleason-Score von $4+3=7$ haben eine deutlich schlechtere Prognose als solche mit Gleason-Score $3+4=7$ und sollten daher getrennt betrachtet werden [48].

2005 führte die International Society of Urological Pathology (ISUP) eine modifizierte Version des ursprünglichen Gleason-Graduierungssystems ein [18]. Ziel war die Etablierung eines einheitlichen, reproduzierbaren Gradings sowie die Verbesserung der Übereinstimmung von Biopsie- und Prostataktomiepräparat [68]. Das Gleason-Muster 1 wurde ausgeschlossen und der Verwendung von Gleason-Muster 2 enge Grenzen gesetzt [68]. Zudem erfolgte die Zuordnung von zuvor dem Gleason-Muster 3 zugeschriebenen Faktoren zum Gleason-Muster 4 [68]. Das Resultat dieser Modifikationen war eine Verschiebung des vorherrschenden Gleason-Score 6 zu Gleason-Score 7 [68].

Im Rahmen der ISUP-Konsensuskonferenz 2014 erfolgte ein weiteres Update der Graduierung des PCa [19]. Die neuen Graduierungsgruppen 1 bis 5 wurden eingeführt und 2016 von der WHO-Klassifikation für Tumore der Prostata anerkannt [58]. Die Vorteile des neuen Graduierungssystems des PCa liegen bei einer präziseren Gliederung der Grade, einer Vereinfachung des Systems auf fünf Gruppen sowie der Verwendung der Zahl 1 anstatt 6 für den geringsten Grad [48]. Potenziell reduziert letzteres eine Überbehandlung von Patienten mit Niedrig-Risiko-PCa [48]. Vorerst wird empfohlen parallel zum neuen Gruppierungssystem den modifizierten Gleason-Score nach ISUP 2014 anzugeben [48].

Tabelle 1. Gleason-Score und entsprechender ISUP-Grad

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

(Tabelle, modifiziert nach S1-Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des PCa [11])

5.1.6 Klassifikation und Staging

5.1.6.1 TNM-Klassifikation

Die Einstufung des PCa erfolgt nach der aktuellen TNM-Klassifikation, 8. Auflage (2017) [77]. Hierbei gibt die T-Kategorie die Ausbreitung des Primärtumors an [77]. Die N-Kategorie stellt das Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen dar [77]. Zu diesen gehören die Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Arteriae Iliacae communes [77]. Die M-Kategorie spiegelt wiederum Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen wider [77]. Zusätzlich zeigt die R-Klassifikation das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor nach Behandlung (z.B. radikaler Prostatektomie (RPE)) an [77].

Tabelle 2. T-Kategorie

T-Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund in $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund in $> 5\%$ des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extraprostatische Ausbreitung eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalbes
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert und infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskulatur und/oder ist an der Beckenwand fixiert

(Tabelle, modifiziert nach TNM-Klassifikation, 8. Auflage (2017) [77])

Tabelle 3. N-Kategorie

N-regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

(Tabelle, modifiziert nach TNM-Klassifikation, 8. Auflage (2017) [77])

Tabelle 4. M-Kategorie

M-Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation(en)

(Tabelle, modifiziert nach TNM-Klassifikation, 8. Auflage (2017) [77])

Tabelle 5. R-Kategorie

R-Residualtumor	
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

(Tabelle, modifiziert nach TNM-Klassifikation, 8. Auflage (2017) [77])

5.1.6.2 UICC-Stadien

Die Stadien des PCa werden nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC)-Klassifikation eingeteilt [77]. Ein lokal begrenztes PCa wird durch die UICC-Stadien I und II abgebildet [40]. UICC-Stadium III stellt das lokal fortgeschrittene PCa dar. UICC-Stadium IV wird als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes PCa bezeichnet [40].

Tabelle 6. UICC-Stadium

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

(Eigene Tabelle, modifiziert nach TNM-Klassifikation, 8. Auflage (2017) [77])

5.1.6.3 Risikostratifizierung nach D'Amico

D'Amico et al. stellten 1998 eine Risikostratifizierung für Patienten mit lokalisiertem PCa vor [17]. Die Vorhersage der Krankheitsprogression nach RPE oder Radiotherapie sollte hierdurch optimiert werden [26].

Die Einteilung nach D'Amico et al. erfolgt in Gruppen mit niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko für ein biochemisches Rezidiv (BCR) [26]. Hierzu werden das klinische TNM-Stadium, der prätherapeutische PSA-Wert sowie der Gleason-Score der

Prostatastanzbiopsie herangezogen (s. Tab. 7) [26].

Generalisierbarkeit und Eingängigkeit führen zu einer breiten Akzeptanz und Verwendung der Risikostratifizierung nach D'Amico et al. in Praxis sowie klinischen Studien [26]. Darüber hinaus hat sie in Bezug auf die Fähigkeit der Bildung von Risikogruppen mit statistisch signifikantem Unterschied im BCR-freien Überleben dem Test der Zeit standgehalten [26].

Tabelle 7. Risikostratifizierung des PCa nach D'Amico et al.

Risiko	Kriterien
niedrig	PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score ≤ 6 und cT1c, cT2a
mittel	PSA > 10 ng/ml bis ≤ 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT2b
hoch	PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT2c

(Tabelle, modifiziert nach D'Amico et al. 1998 [17])

5.1.6.4 Primärstaging

Für das Primärstaging des PCa spricht die deutsche S3-Leitlinie mehrere Empfehlungen aus [40]. So soll zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie die DRU unter Berücksichtigung bereits durchgeführter bildgebender Verfahren herangezogen werden [40]. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) der Beckenorgane wird bei einem Gleason-Score von ≥ 8 oder einer Tumorkategorie ≥ cT3 empfohlen [40]. Bei PCa-Patienten mit einem PSA-Wert >10 ng/ml, einem Gleason-Score ≥ 8, einer T-Kategorie ≥ cT3 oder bestehenden Knochenschmerzen sollte das Primärstaging eine Skelettszintigraphie (SSZ) umfassen [40]. Bei einem high-risk PCa kann eine Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA) - Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/CT zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden [40]. In puncto Genauigkeit ist das PSMA-PET/CT der konventionellen Bildgebung mittels CT und SSZ im Rahmen des Primärstagings bei Patienten mit high-risk PCa überlegen [28].

5.1.7 Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

5.1.7.1 Therapieoptionen

Für das lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene PCa stehen verschiedene kurativ intendierte Therapieoptionen zur Verfügung (s. Tab. 8) [40]. Die deutsche S3-Leitlinie gibt aufgrund einer eingeschränkten Evidenzlage keiner dieser Therapieoptionen den Vorzug [40]. Bei der Therapiewahl sind Risikostratifizierung nach D'Amico, klinisches Tumorstadium, Komorbiditäten, Lebenserwartung sowie Wunsch des Patienten zu berücksichtigen [40]. Eine Sonderstellung der Therapieoptionen nimmt die aktive Überwachung ein, welche die rechtzeitige aktive Therapie in kurativer Intention bis zu dem Zeitpunkt aufschiebt, an welchem sich Hinweise auf eine Progression des PCa ergeben [40].

Neben den kurativ intendierten Therapieoptionen kann auch das Konzept des Watchful Waiting angeboten werden [40]. Hierunter wird eine langfristige Beobachtung des PCa mit Einleitung einer palliativen Therapie zum Zeitpunkt des Auftretens eines symptomatischen Progresses verstanden [40]. Bei Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten oder einer Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren nicht für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollte dieses Vorgehen diskutiert werden [40].

Tabelle 8. Therapieoptionen des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen PCa

Ausbreitung PCa	Risikogruppe nach D'Amico	Therapieoptionen
lokal begrenzt	niedrig	Aktive Überwachung
		Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie
		Perkutane Radiatio
		RPE
	mittel	Perkutane Radiatio +/- LDR/High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie +/- Antihormonelle Therapie (AHT) für 4-6 Monate
		RPE
hoch	Perkutane Radiatio +/- HDR-Brachytherapie +/- AHT für 2-3 Jahre	
	RPE	
lokal fortgeschritten		Perkutane Radiatio +/- HDR-Brachytherapie (max. bis cT3) +/- AHT für 2-3 Jahre
		RPE

(Tabelle, modifiziert nach S3-Leitlinie Prostatakarzinom [40])

5.1.7.2 Adjuvante Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie

Als adjuvante Radiotherapie (ART) gilt die perkutane Strahlentherapie nach RPE nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs [40]. Die Indikation zur ART ist auf bestimmte Risikogruppen begrenzt (s. Tab. 9) [40]. Der ART gegenüber steht die Möglichkeit einer Salvage-Radiotherapie (SRT) [40]. Unter dieser wird eine frühzeitige perkutane Radiatio nach RPE bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich verstanden [40]. Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE erhalten definitionsgemäß eine SRT [40].

Wirksamkeit und Nutzen der ART bei nodal negativen Patienten mit einem Tumorstadium \geq pT3 und/oder R1-Status nach RPE konnte in drei RCT (ARO [74], EORTC [8], SWOG [70]) nachgewiesen werden, welche allesamt die ART mit einer "wait and see"-Strategie nach RPE verglichen. Alle drei Studien konnten eine Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit belegen, während ein signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens lediglich durch die SWOG-Studie gezeigt werden konnte [8, 70, 74].

Im Jahr 2020 wurden die Ergebnisse der Studien GETUG-AFU 17 [62], RAVES [36] sowie RADICALS-RT [51] veröffentlicht. Allesamt verglichen als RCT die ART mit der frühen SRT nach RPE. In einer Metaanalyse dieser drei Studien zeigte sich kein Hinweis auf einen Vorteil der ART gegenüber der frühen SRT [72]. Die Autoren der deutschen S3-Leitlinie sehen die Unterrepräsentation von Patienten mit hohem Risiko (\geq pT3 + R1 + Gleason-Score \geq 8) bei gleichzeitig geringer Nachbeobachtungszeit in diesen Studien als problematisch an [40]. Jedoch wird anerkannt, dass grundsätzlich der Wert der SRT belegt ist [40]. Somit wurden in der S3-Leitlinie ab Mai 2021 die Indikationsempfehlungen zur ART eingeschränkt (s. Tab. 9) [40].

Im Juni 2021 publizierten Tilki et al. eine große, multizentrische, retrospektive Studie in welcher gezeigt werden konnte, dass Patienten mit ungünstigen histopathologischen Eigenschaften nach RPE (\geq pT3a + \geq Gleason-Score 8 +/- pN1) eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität nach ART im Vergleich zur SRT aufwiesen. Die Autoren empfahlen daher die ART in dieser Patientengruppe mit hohem Risiko anzubieten [71].

Tabelle 9. Indikation zur adjuvanten Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie

Alte Empfehlungen (S3-Leitlinie bis Mai 2021)	Neue Empfehlungen (S3-Leitlinie ab Mai 2021)
pT3 pN0 + R1 (soll)	\geq pT3 + R1 + Gleason \geq 8 + pN0 (sollte)
pT3 + R0 + Risikofaktoren (z.B. pT3b) (sollte)	\geq pT3 + R0 + Gleason \geq 8 + pN0 (kann)
pT2 + R1 (kann)	pT2 + R1 (multifokal) + Gleason \geq 8 + pN0 (kann)
Aufklärung über die alternative Option der SRT (soll)	

(Tabelle, modifiziert nach S3-Leitlinie Prostatakarzinom [40])

5.1.7.3 PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie

Residualtumor im Bereich der Prostataloge, Lymphknotenmetastasen, okkulte Mikrometastasen oder auch verbliebenes gutartiges Prostatagewebe stellen nach RPE mögliche Ursachen einer PSA-Persistenz dar [78]. Wird sämtliches Prostatagewebe entfernt, ist bei einer Halbwertszeit von ca. drei Tagen der Abfall des PSA-Wertes unter die Nachweisgrenze innerhalb von sechs Wochen nach RPE zu erwarten [78].

Der Grenzwert, ab welchem eine PSA-Persistenz nach RPE angenommen werden kann, ist nicht einheitlich definiert [55]. Er variiert von Studie zu Studie und wird zumeist als ein PSA-Wert von $> 0,1$ ng/ml festgelegt [55].

Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE erleiden mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv ihres PCa als Patienten ohne PSA-Persistenz [35]. Wiegel et al. konnten zeigen, dass Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach RPE im Vergleich zu Patienten ohne PSA-Persistenz eine ungünstigere Prognose mit einer höheren Rate an Fernmetastasen und schlechterem Gesamtüberleben aufweisen [75]. Zudem ist die PSA-Persistenz nach RPE mit einem höheren präoperativen PSA-Wert, fortgeschrittenerem Tumorstadium, höherem Gleason-Score und höherer Rate an positiven Schnitträndern assoziiert [75].

Während die Indikation zur SRT bei PSA-Rezidiv nach RPE etabliert ist, bleibt die optimale Therapie für Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE weiterhin unklar [39].

Die SRT stellt bei Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE eine Therapie mit kurativem Potenzial dar [4]. Sie führt zu einer Verbesserung des karzinomspezifischen Überlebens und auch des Gesamtüberlebens [4]. Nach RPE scheint die SRT bei Patienten mit PSA-Persistenz jedoch weniger effektiv zu sein als bei Patienten mit PSA-Rezidiv [4].

Der schlechten Prognose von Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE könnte eine bereits zum Zeitpunkt der Diagnose oder SRT bestehende Metastasierung zu Grunde liegen [45]. Besteht eine solche systemische Mikrometastasierung, könnte die SRT eine unnötige Therapie bedeuten [37].

In der Frühphase der PSA-Persistenz liefern CT, MRT und SSZ oft keine aussagekräftigen Ergebnisse bezüglich der Differenzierung des Vorliegens von Residualtumor der Prostataloge, systemischer Mikrometastasen oder einer Kombination von beidem [37]. Für eine solche Abgrenzung stellt die PSMA-PET/CT zurzeit die geeignetste Bildgebung dar [63]. Schmidt-Hegemann et al. zeigten, dass Patienten mit PSA-Persistenz im PSMA-PET/CT häufiger Lymphknotenmetastasen, mit oder ohne makroskopischer Tumorpersistenz in der Prostataloge, aufwiesen als Patienten mit BCR nach RPE [63].

Bei Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE kann das PSMA-PET/CT somit zur Identifikation von denjenigen beitragen, die nicht von einer lokalen Salvage-Therapie profitieren. Individuelle Behandlungsstrategien könnten hierdurch optimiert werden [45].

5.1.8 Toxizitätskriterien nach RTOG/EORTC

Nachfolgend werden die Toxizitätskriterien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) für urogenitale und gastrointestinale Strahlenmorbidity aufgeführt (s. Tab. 10 und 11) [15]. Die Kriterien der RTOG/EORTC werden genutzt, um die Toxizität einer Strahlentherapie zu klassifizieren [15]. Die Kriterien der akuten Strahlenmorbidity sind relevant von Tag 1, dem Beginn der Strahlentherapie, bis Tag 90 [15]. Ab Tag 91 werden die Kriterien der späten Strahlenmorbidity verwendet [15]. Jegliche Toxizität die zum Tode führt ist in der Einteilung Grad 5 zuzuordnen [15].

Tabelle 10. Bewertungskriterien der akuten Strahlenmorbidity (RTOG/EORTC)

Akute Strahlenmorbidity		
Grad	urogenital	gastrointestinal
0	keine	keine
1	zweifach erhöhte Miktionsfrequenz/Nykturie, Dysurie, Drang (keine Medikation notwendig)	erhöhte Stuhlfrequenz, veränderte Stuhlkonsistenz, rektale Beschwerden (keine Medikation notwendig)
2	Miktionsfrequenz/Nykturie < stündlich, Dysurie, Drang, Blasenasmus (Medikation notwendig)	Diarrhoe, Schleimausfluss ohne Vorlagengebrauch, rektale oder abdominelle Schmerzen (Medikation notwendig)
3	Pollakisurie mit imperativem Harndrang und Nykturie ≥ stündlich, Dysurie, Beckenschmerz/Blasenspasmen, grobe Hämaturie mit/ohne Koagelabgang (regelmäßige Medikation notwendig)	Diarrhoe (parenterale Ernährung notwendig), starker Schleim- oder Blutausfluss mit Vorlagengebrauch, abdominelle Blähungen (Röntgenbild mit distendierten Darmschlingen)
4	Hämaturie (Transfusion notwendig), akute Blasenobstruktion (nicht aufgrund von Koageln), Ulzeration oder Nekrose	gastrointestinale Blutung (Transfusion notwendig), (sub)akute Obstruktion, Fisteln, Perforation, abdominelle Schmerzen/Tenesmen (Dekompression/Darmumleitung notwendig)
5	Tod	Tod

(Tabelle, modifiziert und übersetzt aus dem Englischen nach Toxizitätskriterien der RTOG/EORTC [15])

Tabelle 11. Bewertungskriterien der späten Strahlenmorbidity (RTOG/EORTC)

Späte Strahlenmorbidity		
Grad	urogenital	gastrointestinal
0	keine	keine
1	leichte epitheliale Atrophie, geringe Teleangiectasien, Mikrohämaturie	milde Diarrhoe, milde Krämpfe, ≤ 5x/Tag Stuhlgang, geringer rektaler Schleim- oder Blutabgang
2	moderat erhöhte Miktionsfrequenz, generalisierte Teleangiectasien, intermittierende Makrohämaturie	moderate Diarrhoe und Kolik, > 5x/Tag Stuhlgang, übermäßig rektaler Schleimabgang oder intermittierende Blutung
3	ausgeprägte Pollakisurie und Dysurie, ausgeprägte generalisierte Teleangiectasien (oft mit Petechien), häufige Makrohämaturie, Reduktion der Blasenkapazität (< 150 ml)	Obstruktion oder Blutung (Operation notwendig)
4	Nekrose/Schrumpfblase (Kapazität < 100 ml), schwere hämorrhagische Zystitis	Nekrose, Perforation, Fisteln
5	Tod	Tod

(Tabelle, modifiziert und übersetzt aus dem Englischen nach Toxizitätskriterien der RTOG/EORTC [15])

5.1.9 Tumornachsorge nach radikaler Prostatektomie

Gemäß deutscher S3-Leitlinie werden nach lokaler kurativ intendierter Therapie des PCa vierteljährliche Nachsorgeintervalle innerhalb der ersten zwei Jahre empfohlen. Hiernach schließen sich im dritten und vierten Jahr halbjährliche sowie ab dem fünften Jahr jährliche Nachsorgeuntersuchungen an [40]. Ein Ziel der Tumornachsorge ist das frühzeitige Erkennen von PCa-Rezidiven in einem behandelbaren Stadium [40]. Ein Rezidiv des PCa nach RPE wird primär biochemisch, sprich durch den Nachweis eines PSA-Anstiegs, diagnostiziert [40]. Daher ist die regelmäßige Bestimmung des PSA-Wertes ein fester Bestandteil der Tumornachsorge [40]. Der Einsatz von bildgebenden Verfahren in der Tumornachsorge soll nur bei bestehenden Symptomen oder der Möglichkeit von therapeutischen Maßnahmen erfolgen [40].

20-40 % der Patienten entwickeln innerhalb von zehn Jahren nach RPE ein BCR [3]. Das BCR findet oft als früher Endpunkt zur Beurteilung des Behandlungserfolges Verwendung [65]. Ein BCR geht der Entwicklung von Metastasen durchschnittlich sieben Jahre sowie dem Versterben an einem PCa durchschnittlich fünfzehn Jahre voraus. Häufig folgt einem BCR die Einleitung einer weiteren Therapie [65].

Für die Definition eines BCR werden meist PSA-Grenzwerte zwischen $> 0,1$ ng/ml bis $> 0,5$ ng/ml festgelegt [21]. Unklar scheint, ab welchem PSA-Wert nach RPE eindeutig ein PCa-Rezidiv vorliegt. Verschiedene Studien haben daher untersucht, ab welchem PSA-Wert ein weiterer Anstieg im Verlauf, Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen wahrscheinlich sind [2, 21, 65]. Nicht alle Patienten mit einem nachweisbaren PSA-Wert nach RPE erleiden im Intervall einen Progress ihrer Erkrankung [65]. Das Vorhandensein von residualem gutartigem Prostatagewebe oder ruhender PCa-Zellen in- oder außerhalb der Prostataloge stellen mögliche Gründe hierfür dar [65]. Stephenson et al. postulieren, dass nach RPE ein PSA-Wert von $0,4$ ng/ml gefolgt von einem weiteren Anstieg die Entwicklung von Fernmetastasen am besten abbildet und empfehlen daher diese Kriterien als Definition des BCR zu verwenden [65]. Freeland et al. konnten zeigen, dass bei einem PSA-Wert von $> 0,2$ ng/ml nach RPE ein Risiko von 100 % für eine weitere PSA-Progression innerhalb von drei Jahren besteht. Die Autoren sehen somit einen PSA-Grenzwert von $0,2$ ng/ml für die Definition eines BCR als geeignet an [21].

Die deutsche S3-Leitlinie definiert das BCR nach RPE letztendlich als ein in zwei Messungen bestätigter Anstieg des PSA-Wertes auf $> 0,2$ ng/ml. Gleichzeitig wird darauf aufmerksam gemacht, dass ungeachtet dieser Definition auch zwei ansteigende PSA-Werte $< 0,2$ ng/ml mit einem BCR nach RPE vergesellschaftet sein können [40].

6 Fragestellung

Diese Arbeit befasst sich mit der Frage, welche onkologischen Langzeitergebnisse und Nebenwirkungen am Klinikum Fulda behandelte PCa-Patienten zeigen, die nach RPE eine ART nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs oder eine SRT bei PSA-Persistenz nach RPE erhielten. Hierbei wird das BCR-freie, das metastasenfremde und das kazinomspezifische Überleben sowie das Gesamtüberleben analysiert. Zudem werden urogenitale sowie gastrointestinale Akut- und Langzeittoxizität, toxizitätsbedingte Zystektomie und Auftreten von vesikourethralen Anastomosenstrikturen (VUAS) nach Radiatio der Prostataloge evaluiert. Ebenfalls wird der Einfluss der PSA-Persistenz nach RPE auf die onkologischen Langzeitergebnisse untersucht. Ziel ist es, die onkologischen Langzeitergebnisse und Nebenwirkungen mit in der Literatur beschriebenen Ergebnissen zu vergleichen.

7 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische, deskriptiv projizierte Studie. Der gesamte Beobachtungszeitraum betrug 19 Jahre, vom 04.08.2003 bis zum 26.08.2022. Die Daten wurden in den Jahren 2021 und 2022 erhoben.

7.1 Patientenkollektiv

Am Klinikum Fulda erhielten 261 Patienten im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2018 bei vorliegender R1-Situation und/oder kapselüberschreitendem PCa (\geq pT3) eine Radiatio der Prostataloge. Zuvor war, ebenfalls am Klinikum Fulda, eine RPE aufgrund eines histologisch gesicherten PCa durchgeführt worden.

Von den insgesamt 261 Patienten erhielten 10 eine neoadjuvante AHT. Diese wurden wegen eines potenziellen Downstaging des PCa von Beginn an ausgeschlossen. Weitere 70 Patienten zeigten einen positiven Lymphknotenstatus. Bei einem Patienten war eine pelvine Lymphadenektomie im Rahmen der RPE aufgrund einer beidseitigen laparoskopischen Leistenherniotomie in der Vorgeschichte nicht möglich. Auch diese 71 Patienten wurden von Beginn an ausgeschlossen.

Von dem Gesamtkollektiv der zunächst 261 Patienten verbleiben nach Ausschluss oben genannter Patienten somit 180 Patienten zur Datenauswertung. Diese 180 Patienten wurden nach unten genannten Kriterien in die Gruppe „ART“ mit 145 Patienten sowie in die Gruppe „SRT“ mit 35 Patienten unterteilt.

7.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Patienten, die eine RPE erhielten und hiernach im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2018 einer Radiatio der Prostataloge zugeführt wurden
- Patienten mit R1-Status und/oder pT-Stadium \geq pT3
- Patienten mit pN0-Stadium
- Patienten mit Indikation zur Radiatio:
 - o Adjuvante Radiotherapie (ART):
Patienten, die vor Radiatio den definierten PSA-Nullbereich von $\leq 0,1$ ng/ml erreichten. Patienten mit fehlenden Angaben zum PSA-Wert vor Radiatio werden ebenfalls zur ART-Gruppe gezählt. In diesen Fällen wird davon ausgegangen, dass der definierte PSA-Nullbereich vor Radiatio erreicht wurde, da in den Arztbriefen die Indikation der Radiatio als adjuvant angegeben wurde.

- Salvage-Radiotherapie (SRT):
Patienten mit einer PSA-Persistenz ($> 0,1$ ng/ml) vor Radiatio.

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit neoadjuvanter AHT vor RPE
- Patienten mit pN1-Stadium
- Patienten ohne pelvine Lymphadenektomie (pNx)
- Patienten mit Metastasen vor RPE

7.2 Datenbanken und Datenerhebung

Mit Hilfe des radioonkologischen Informationssystems MOSAIQ[®] Version 2.62 (Elekta Inc.; Sunnyvale, California, U.S.A.) wurde eine Liste der Patienten erstellt, welche im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2018 am Klinikum Fulda aufgrund einer R1-Situation oder eines kapselüberschreitenden PCa nach RPE eine Radiatio der Prostataloge erhielten. Für diese Patienten wurden folgende Daten erhoben:

1. *Perioperative Daten:* Neoadjuvante antihormonelle Therapie, präoperativer PSA-Wert, Datum der RPE, Patientenalter bei RPE, Nerverhalt, postoperatives histopathologisches Tumorstadium nach TNM-Klassifikation, R-Status, Gleason-Score des Prostatektomiepräparates.
2. *Daten der Radiatio:* Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs vor Radiatio, Zeit zwischen RPE und Radiatio, Bestrahlungszeitraum, Bestrahlungstechnik, Fraktionierung, Gesamtdosis in Gray (Gy), urogenitale sowie gastrointestinale Akuttoxizität nach RTOG-Klassifikation.
3. *Daten der Tumornachsorge:* Adjuvante antihormonelle Therapie, Verlauf des PSA-Werts, Entwicklung eines BCR, Entwicklung von Metastasen, karzinomspezifischer sowie nicht-karzinomspezifischer Tod, Nachbeobachtungszeit, urogenitale sowie gastrointestinale Spättoxizität nach RTOG-Klassifikation, Zystektomie, VUAS.

Für die Erhebung der perioperativen Daten wurde auf das Krankenhausinformationssystem CGM MEDICO[®] (CGM Clinical Europe GmbH; Koblenz, Deutschland) zurückgegriffen. Hier wurden die Daten aus Arztbriefen, histopathologischen Befundberichten und Labordaten der elektronischen Patientenakte extrahiert. Die Daten der adjuvanten Radiatio wurden mit Hilfe des radioonkologischen Informationssystems MOSAIQ[®] Version 2.62 (Elekta Inc.; Sunnyvale, California, U.S.A.) erhoben. Der Großteil der Tumornachsorgedaten wurde im Rahmen von

Praxisbesuchen bei den jeweils betreuenden niedergelassenen Urologen mit Hilfe der dort vorliegenden Patientenakten erhoben. Bei einem Teil der Patienten erfolgte die Tumornachsorge in der urologischen Ambulanz des Klinikums Fulda. Zudem wurden manche Patienten im weiteren Verlauf erneut am Klinikum Fulda behandelt. Somit wurde zur Ergänzung der Tumornachsorgedaten ebenfalls das Krankenhausinformationssystem CGM MEDICO® (CGM Clinical Europe GmbH; Koblenz, Deutschland) genutzt.

7.3 Methodik

7.3.1 Therapie- und Nachsorgealgorithmus

Patienten mit einem histologisch gesicherten, klinisch nicht-metastasierten PCa und einer Lebenserwartung von über zehn Jahren wurde eine kurative Therapie empfohlen. Den Patienten wurden die Therapieoptionen dargelegt und Vor- und Nachteile diskutiert. Bei klinisch lokal begrenztem PCa stellten die RPE, die perkutane Radiatio sowie – bei Erfüllung der jeweiligen Kriterien - die Brachytherapie oder aktive Überwachung mögliche Therapieoptionen dar. Bei klinisch lokal fortgeschrittenem PCa standen RPE und perkutane Radiatio zur Auswahl.

Als kurativ intendierte Therapieoption erhielten alle Patienten dieser Studie eine RPE. Das Prostatektomiepräparat wurde nach dem zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen modifizierten Gleason-Score sowie der aktuellen UICC-TNM-Klassifikation klassifiziert. Bei neun Patienten beinhaltete der Gleason-Score ein Gleasonmuster 2. In diesen Fällen wurde der Gleason-Score durch das Institut für Pathologie am Klinikum Fulda reklassifiziert.

Postoperativ wiesen alle 180 Patienten dieser Studie ein pT-Stadium \geq pT3 und/oder R1-Status sowie einen negativen Lymphknotenstatus (pN0) auf. Allen Patienten dieser Studie wurde eine ART empfohlen. Als alternative Therapieoption wurde den Patienten die engmaschige PSA-gesteuerte Tumornachsorge mit Einleitung einer SRT im Falle eines PSA-Anstiegs aus dem definierten Nullbereich angeboten. Für alle Patienten dieser Studie war initial eine ART vorgesehen. Bei Patienten, die vor geplanter ART eine PSA-Persistenz nach RPE aufwiesen, wurde die Radiatio jedoch gemäß Leitlinie [40] als SRT bezeichnet.

Die Tumornachsorge erfolgte innerhalb der ersten zwei Jahre vierteljährlich, im 3. und 4. Jahr halbjährlich sowie ab dem 5. Jahr in jährlichen Intervallen. Zur frühzeitigen Detektion eines BCR beinhaltete die Tumornachsorge unter anderem die regelmäßige Bestimmung des PSA-Werts. Bei einem in zwei konsekutiven Messungen bestätigten Anstieg des PSA-Werts auf $> 0,2$ ng/ml wurde ein BCR diagnostiziert. Im Falle eines BCR wurden bildgebende Verfahren (CT, SSZ, PMSA-PET-CT) zur Detektion von

Lokalrezidiven oder Metastasen bei Möglichkeit von therapeutischen Maßnahmen und/oder bestehender Symptomatik eingesetzt.

7.3.2 Operative Technik der radikalen Prostatektomie

Im Zeitraum der Studie erfolgte die RPE am Klinikum Fulda standardmäßig in offener, retropubischer, deszendierender Technik. Eine pelvine Lymphadenektomie wurde bei jedem Tumorrisikoprofil nach D'Amico durchgeführt.

Die RPE beginnt mit einer medianen Unterbauchlaparotomie. Das Peritoneum wird nach kranial abgeschoben und die Samenstränge mobilisiert. Es folgt die beidseitige pelvine Lymphadenektomie mit Entfernung der Lymphknoten im Bereich der Fossa obturatoria sowie entlang der Arteria und Vena iliaca externa bis zur Iliacalgefäßbifurkation. Nun wird die endopelvine Faszie inzidiert und der Plexus venosus prostaticus (Plexus Santorini) durchstoßen. Nach Durchtrennung der vorderen Blasenhalbzirkumferenz wird die Prostata von der Blase abgesetzt. Die Samenleiter und Samenblasen werden von retrovesikal freigelegt, ligiert und durchtrennt. Die Prostata wird vom Rektum abpräpariert. Die Prostatapfeiler werden ligiert und durchtrennt. Der Plexus Santorini wird durchtrennt und der Apex prostatae von der Urethra abgesetzt. An die Urethra werden vier ventrale Anastomosennähte vorgelegt, dann wird die dorsale Urethrazirkumferenz durchtrennt und das Prostatapräparat entnommen. Hiernach folgen zwei dorsale Anastomosennähte der Urethra. Der Blasenhalshals wird rekonstruiert und ein suprapubischer sowie ein transurethraler Blasenkatheter eingelegt. Die sechs Anastomosennähte werden an die korrespondierenden Stellen des Blasenhalshalses gelegt und die vesikourethrale Anastomose wird geknüpft. Nach Einlage von Wunddrainagen erfolgt der schichtweise Wundverschluss.

Im Falle einer nerverhaltenden Operationstechnik wird die Operation wie folgt modifiziert: Nach Abpräparation der Prostata vom Rektum wird die periprostatiche Faszie eröffnet. In der Schicht zwischen Prostatakapsel und Gefäßnervenbündel wird letzteres herauspräpariert. Nachfolgend wird die Prostata von der Urethra abgesetzt und das Prostatektomiepräparat nach Färben der Prostata an den mit den Gefäßnervenbündeln verbundenen Stellen zur histopathologischen Schnellschnittuntersuchung gesandt. Nach Eingang des Ergebnisses der Schnellschnittuntersuchung wird die Operation im Falle einer R0-Situation wie oben beschrieben fortgesetzt. Im Falle einer R1-Situation wird zuvor das Gefäßnervenbündel nachreseziert, um Tumorfreiheit zu erlangen.

7.3.3 Durchführung der Radiatio

Die Radiatio der Prostataloge erfolgte als perkutane Strahlentherapie durch einen Linearbeschleuniger mit Photonenstrahlung. Die Radiatio sollte innerhalb von sechs Monaten nach RPE beginnen. Die Bestrahlungsplanung mit Definition des Zielvolumens erfolgte CT-gestützt. Im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2015 wurden die Patienten in 3D-konformaler Technik mit 4 bis 8 Feldern und, je nach eingesetztem Gerät, 6 oder 18 Megaelektronenvolt (MeV) bestrahlt. Die Technik der volumen- und intensitätsmodulierten Rotationbestrahlung (VMAT) mit einem Bogen und 6 MeV wurde ab Januar 2016 eingeführt und bis zum Ende der Studie im Ende Dezember 2018 eingesetzt. Von Januar 2015 bis Mai 2016 wurde überlappend zu den zuvor genannten Techniken die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) in „Step-and-Shoot-Technik“ mit sieben Winkelpositionen und 6 MeV angewandt. Die Bestrahlung erfolgte fraktioniert mit 1,8 Gy pro Tag an fünf Tagen pro Woche. In den Jahren 2004 bis 2008 betrug die geplante Gesamtdosis der ART 59,4 Gy. Im Jahr 2009 wurde für die ART eine Gesamtdosis von 59,4 Gy oder 64,8 Gy geplant. Ab dem Jahr 2010 wurde die geplante Gesamtdosis der ART auf 64,8 Gy hochgesetzt. Die geplante Gesamtdosis der SRT betrug in den Jahren 2004 bis 2008 59,4 Gy. Ab 2009 wurde die SRT mit einer Gesamtdosis von 64,8 Gy, 66,6 Gy oder 70,2 Gy geplant. Die definitiv verabreichte Gesamtdosis der ART und SRT konnte in Einzelfällen individuell abweichen. Acht Wochen nach Bestrahlungsende erfolgte eine radioonkologische Nachschau, in welcher unter anderem mögliche urogenitale sowie gastrointestinale Akuttoxizitäten nach RTOG-Klassifikation erfasst wurden.

7.4 Statistische Datenauswertung

Die statistischen Tests wurden mit dem Statistikprogramm MEDAS Version 14/2023 (C. Grund und A. Rausche, Margetshöchheim) berechnet. Die statistische Datenanalyse erfolgte in anonymisierter Form. Folgende Tests wurden zur Beschreibung der Ergebnisse dieser Studie verwendet:

1. U-Test nach Mann und Whitney:

Der U-Test nach Mann und Whitney diente zum Vergleich eines Messwerts zwischen zwei Gruppen, wenn keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden konnte [25].

2. Chi Quadrat Test:

Der Chi-Quadrat-Test nach der Maximum-Likelihood-Methode wurde zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen berechnet.

Bei zu geringer Feldbesetzung, genauer gesagt bei zu geringen Erwartungswerten, wurde bei einer 4-Felder-Tafel der exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates und bei größeren Tafeln der exakte Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel berechnet [25].

3. Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier:

Aus der Beobachtungszeit der überlebenden (bzw. der BCR-freien, metastasenfrenen oder strikturfreien) Patienten und der Überlebenszeit der Verstorbenen (bzw. der Zeit bis zum Auftreten eines BCR, Metastasen oder Anastomosenstrikturen) ab dem Zeitpunkt des Beginns der Radiotherapie, 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 (bzw. BCR-, metastasen- oder strikturfrei) waren. Diese geschätzte Überlebensrate (bzw. BCR-, Metastasen- oder Strikturfreiheitsrate) umfasst auch solche Patienten, die bereits vorher lebend (bzw. BCR-, metastasen- oder strikturfrei) ausgeschieden sind. Dieses Verfahren erlaubt auch den Vergleich der Überlebensraten zwischen Gruppen. Dieser Vergleich wurde mit dem log-rank Test berechnet [25].

4. Konfidenzintervall (CI):

Ein CI wurde zur Beurteilung der Güte eines Schätzwertes berechnet. So gibt ein 95%-CI den Bereich an, der mit 95%iger Wahrscheinlichkeit den ermittelten Parameter überdeckt. In dieser Arbeit wurden zudem 68%-CI angegeben, in Analogie zum 1-s-Bereich der Mittelwerte bei parametrischen Statistiken [25].

5. p-Wert (p):

p-Werte wurden berechnet, um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als signifikant bezeichnet und das Ergebnis als wesentlich interpretiert. Die p-Werte wurden wie gewohnt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet: $p < 0.05$ mit *, $p < 0,01$ mit ** und $p < 0,001$ mit *** [25].

8 Ergebnisse

8.1 Patientencharakteristika

8.1.1 Alter der Patienten bei RPE

Das Alter der Patienten bei RPE lag zwischen minimal 44 und maximal 80 vollendeten Lebensjahren. Zum Zeitpunkt der RPE betrug das mittlere Alter $65,3 \pm 6,6$ Jahre, der Altersmedian lag bei 65,8 Jahren mit einem 68%-CI von 59,1 bis 72,4 Jahren. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. des Alters zwischen Patienten mit ART und SRT ($p_U = 0,22$) (s. Abb. 1 und Tab. 12).

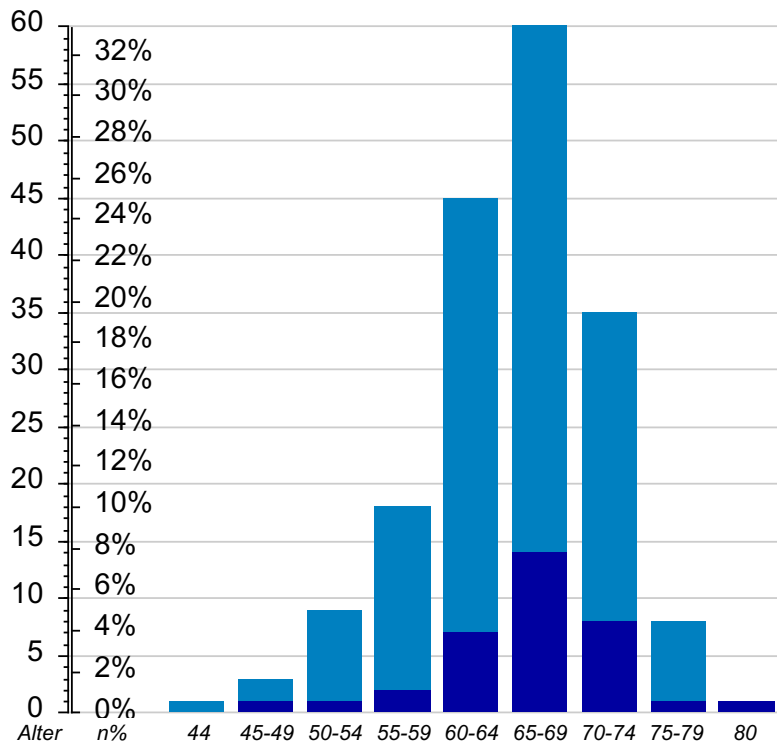


Abbildung 1. Alter der Patienten bei RPE

Anzahl und Prozentsatz der Patienten in der genannten Altersgruppe (vollendete Lebensjahre). Indikation zur Radiatio ■ = SRT, ■ = ART. n = 180.

Tabelle 12. Alter der Patienten bei RPE

Indikation	n	Alter [Jahre]						
		Min.	Max.	MW	SD	Median	68%-CI	
alle	180	44,3	80,0	65,3	6,6	65,8	59,1	72,4
ART	145	44,3	77,7	65,0	6,6	65,7	58,8	71,9
SRT	35	48,6	80,0	66,6	6,6	66,5	61,0	72,8

$p_U = 0,22$

8.1.2 Präoperativer PSA-Wert

Der präoperative PSA-Wert lag zwischen minimal 0,4 ng/ml und maximal 188 ng/ml. Der mittlere präoperative PSA-Wert betrug 16,9 ng/ml, der Median lag bei 10,3 ng/ml mit einem 68%-CI von 5,3 bis 26,6. Bei zwei Patienten lagen keine Daten zum präoperativen PSA-Wert vor. Es zeigten sich signifikant niedrigere präoperative PSA-Werte bei den Patienten mit ART im Vergleich zu denen mit SRT ($p_U = < 0,000005^{***}$) (s. Tab. 13).

Tabelle 13. Präoperativer PSA-Wert

		PSA präoperativ [ng/ml]						
Indikation	n	Min.	Max.	MW	SD	Median	68%-CI	
alle	178	0,4	188	16,9	20,9	10,3	5,3	26,6
ART	143	0,4	188	14,6	20,1	9,3	5,1	19,9
SRT	35	5,1	94	26,5	21,4	18,6	9,0	41,5

$p_U = < 0,000005^{***}$

Zur Auswertung des präoperativen PSA-Wertes wurden drei Gruppen gebildet. Hierbei wiesen 47,2 % der Patienten einen Wert unter 10 ng/ml; 30,9 % einen Wert zwischen 10 und 20 ng/ml und 21,9 % einen Wert über 20 ng/ml auf. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bzgl. der Wertegruppen des präoperativen PSA zwischen den Patienten mit ART und SRT ($p_c = 0,000051^{***}$) (s. Tab. 14).

Tabelle 14. Präoperativer PSA-Wert in drei Gruppen

		Indikation zur Radiatio						p_c
		alle		ART		SRT		
		n = 178		n = 143		n = 35		
		n	%	n	%	n	%	
PSA [ng/ml]	<10	84	47,2	77	53,8	7	20,0	0,000051***
	10-20	55	30,9	44	30,8	11	31,4	
	>20	39	21,9	22	15,4	17	48,6	

8.1.3 Perioperative Patientencharakteristika

Die RPE wurde bei 83,3 % der Patienten ohne Nerverhalt durchgeführt. Bei 16,7 % der Patienten erfolgte ein einseitiger (7,8 %) oder beidseitiger (8,9 %) Nerverhalt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. des Nerverhalts zwischen Patienten mit ART und SRT ($p_c = 0,56$). Ein organbegrenztes Tumorstadium (pT2) fand sich bei 6,7 % der Patienten. 93,34 % der Patienten wiesen einen organüberschreitenden Tumor (\geq pT3a) auf. Ein pT3a-Stadium konnte bei 58,9 %, ein pT3b-Stadium bei 20,6 % und einem pT4-Stadium bei 13,9 % der Patienten diagnostiziert werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. des pathologischen Tumorstadiums zwischen Patienten mit ART und

SRT ($p_c = 0,33$). Bei 34,4 % der Patienten wurde eine R0-Resektion des PCa erreicht. Bei den restlichen 65,6 % der Patienten lag eine R1-Situation vor. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. des Resektionsstatus zwischen Patienten mit ART und SRT ($p_c = 0,22$). Das Prostatektomiepräparat wies bei 15 % der Patienten einen Gleason-Score von 6, bei 27,2 % einen Gleason-Score von 7a, bei 22,8 % einem Gleason-Score von 7b, bei 16,1 % einen Gleason-Score von 8 und bei 18,9 % einen Gleason-Score von 9 oder 10 auf. Im Gegensatz zu Nerverhalt, pT- und R-Status zeigte sich bzgl. des Gleason-Scores ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit ART und SRT, wobei letztere ungünstigere Gleason-Scores aufwiesen ($p_c = 0,0036^{**}$) (s. Tab. 15).

Tabelle 15. Perioperative Patientencharakteristika

		Indikation zur Radiatio						p_c
		alle		ART		SRT		
		n = 180		n = 145		n = 35		
		n	%	n	%	n	%	
Nerverhalt	nein	150	83,3	123	84,8	27	77,1	0,56
	einseitig	14	7,8	10	6,9	4	11,4	
	beidseits	16	8,9	12	8,3	4	11,4	
pT	pT2	12	6,7	10	6,9	2	5,7	0,33
	pT3a	106	58,9	87	60,0	19	54,3	
	pT3b	37	20,6	26	17,9	11	31,4	
	pT4	25	13,9	22	15,2	3	8,6	
R-Status	R0	62	34,4	53	36,6	9	25,7	0,22
	R1	118	65,6	92	63,4	26	74,3	
Gleason	6	27	15,0	27	18,6	0	0	0,0036**
	7a	49	27,2	40	27,6	9	25,7	
	7b	41	22,8	31	21,4	10	28,6	
	8	29	16,1	24	16,6	5	14,3	
	9-10	34	18,9	23	15,9	11	31,4	
	9	32	17,8	21	14,5	11	31,4	
	10	2	1,1	2	1,4	0	0	

8.1.4 Radiatio

64,4 % der Patienten erreichten vor Radiatio den definierten PSA-Nullbereich von $\leq 0,1$ ng/ml. Bei 16,1 % der Patienten fehlte die Angabe zum PSA-Wert vor Radiatio. Patienten, die vor Radiatio den definierten PSA-Nullbereich erreichten, sowie Patienten mit fehlender Angabe zum PSA-Wert vor Radiatio bilden mit 80,5 % der Patienten zusammen die Gruppe der ART. Bei 19,4 % der Patienten konnte vor Radiatio ein persistierender PSA-Wert $> 0,1$ ng/ml nachgewiesen werden. Diese Patienten bilden die Gruppe der SRT (s. Tab.16).

Tabelle 16. PSA-Wert vor Radiatio

Indikation Radiatio	PSA vor Radiatio	n	%
ART	≤ 0,1 ng/ml	116	64,4
	unbekannt	29	16,1
SRT	> 0,1 ng/ml	35	19,4

n = 180

Die Zeit von RPE bis zum Beginn der Radiatio lag zwischen minimal 1,35 und maximal 9,97 Monaten. Die Zeit von RPE bis Beginn der Radiatio betrug im Mittel $3,54 \pm 1,52$ Monate, der Median lag bei 3,06 Monaten mit einem 68%-CI von 2,33 bis 4,83 Monaten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Zeit von RPE bis zum Beginn der Radiatio zwischen den Patienten mit ART und SRT ($p_U = 0,13$) (s. Tab. 17).

Tabelle 17. Zeit von RPE bis Beginn Radiatio

Indikation	n	Zeit von RPE bis Beginn Radiatio [Monate]						
		Min.	Max.	MW	SD	Median	68%-CI	
alle	180	1,35	9,97	3,54	1,52	3,06	2,33	4,83
ART	145	1,35	9,97	3,47	1,50	3,02	2,30	4,65
SRT	35	1,17	7,79	3,82	1,58	3,16	2,73	5,58

$p_U = 0,13$. 1 Monat = 1 /12 Jahr

91,1 % der Patienten begannen die Radiatio zeitgerecht innerhalb von 6 Monaten nach RPE. Bei 8,9 % der Patienten wurde die Radiatio nach mehr als 6 Monaten nach RPE begonnen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. des zeitgerechten Beginns der Radiatio zwischen den Patienten mit ART und SRT ($p_{fy} = 0,20$) (s. Tab. 18).

Tabelle 18. Zeit von RPE bis Beginn Radiatio (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)

		Indikation für Radiatio						p_{fy}
		alle		ART		SRT		
		n	%	n	%	n	%	
Zeit von RPE bis Radiatio	≤ 6 Monate	164	91,1	134	92,4	30	85,7	0,20
	> 6 Monate	16	8,9	11	7,6	5	14,3	

1 Monat = 1/12 Jahr

Die Radiatio der Prostataloge wurde entweder 3D-konformal oder in IMRT-Technik durchgeführt. Die IMRT in „Step-and-Shoot-Technik“ und die VMAT wurden in der weiteren Auswertung der Ergebnisse als IMRT-Technik zusammengefasst. Die Radiatio wurde bei 76,7 % der Patienten 3D-konformal und bei 23,3 % in IMRT-Technik, durchgeführt. Die IMRT erfolgte bei 19 % der Patienten in „Step-and-Shoot-Technik“ und bei 81 % der Patienten als VMAT. Patienten mit ART wurden im Vergleich zu Patienten

mit SRT signifikant häufiger 3D-konformal bestrahlt ($p_c = 0,0038^{**}$). Somit zeigte sich zwar ein Unterschied bzgl. der verwendeten Bestrahlungstechnik (3D-konformal vs. IMRT-Technik), jedoch kein signifikanter Unterschied bzgl. der verschiedenen IMRT-Techniken („Step-and-shoot“ vs. VMAT) ($p = 1,0_{fy}$) (s. Tab. 19).

Tabelle 19. Bestrahlungstechnik

		Indikation für Radiatio						p
		alle		ART		SRT		
		n = 180		n = 145		n = 35		
Art der Radiatio		n	%	n	%	n	%	
3D-konformal		138	76,7	118	81,4	20	57,1	
IMRT	gesamt	42	23,3	27	18,6	15	42,9	0,0038** _c
	step & shoot	8	19,0	5	18,5	3	20,0	
	VMAT	34	81,0	22	81	12	80	1,0 _{fy}

Zur Auswertung der bei Radiatio verabreichten Gesamtdosen wurden zwei Gruppen gebildet. 33,33 % der Patienten erhielten eine Gesamtdosis zwischen 50,4 – 59,4 Gy und 66,7 % eine Gesamtdosis zwischen 61,2 – 70,2 Gy. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Gesamtdosis zwischen den Patienten mit ART und SRT ($p_c = 0,13$) (s. Tab. 20).

Tabelle 20. Gesamtdosis Radiatio

		Indikation für Radiatio						p _c
		alle		ART		SRT		
		n = 180		n = 145		n = 35		
Dosis [Gy]		n	%	n	%	n	%	
50,4 – 59,4		60	33,3	52	35,9	8	22,9	
61,2 – 70,2		120	66,7	93	64,1	27	77,1	0,13

Die verabreichte Gesamtdosis der ART und SRT konnte in Einzelfällen individuell von den Standarddosen (s. Kapitel 7.3.3 Durchführung der Radiatio) abweichen. In der Gruppe der Patienten mit SRT erhielt ein Patient aufgrund einer fünf Jahre zuvor erfolgten Radiatio zur Prophylaxe von heterotopen Ossifikationen nach Totalendoprothese des Hüftgelenks eine eingeschränkte Gesamtdosis von 50,4 Gy. Ein Patient mit ART erhielt lediglich eine Gesamtdosis von 55,8 Gy, da die Radiatio bei Noncompliance des Patienten vorzeitig abgebrochen wurde. Bei zwei Patienten wurde die ART vorzeitig mit einer Gesamtdosis von 57,6 Gy anstatt der geplanten 59,4 Gy beendet. Grund hierfür war das Eintreten einer akuten Harnverhaltung bei einem sowie eine akute Harnwegsinfektion bei einem weiteren Patienten. Bei allen übrigen Patienten mit abweichender Gesamtdosis (weitere 5 Patienten mit 57,6 Gy; 7 Patienten mit

61,2 Gy; 12 Patienten mit 63 Gy) wurde der letzte oder die letzten beiden Bestrahlungstage ausgelassen. Gründe hierfür wurde nicht angegeben (s. Abb. 2).

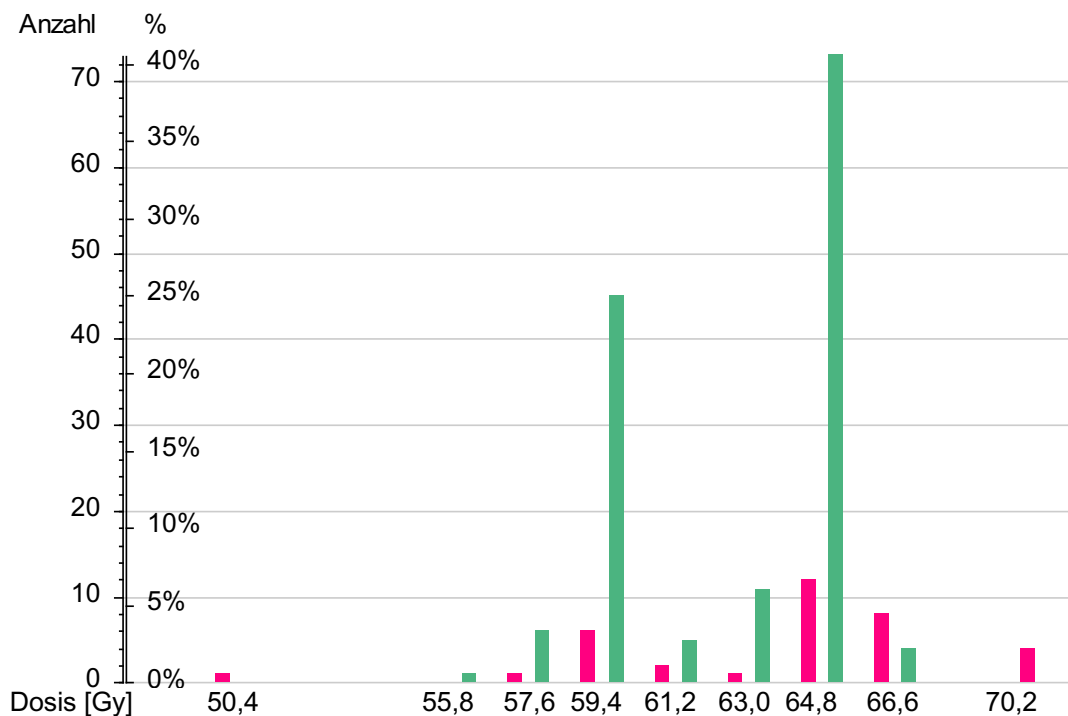


Abbildung 2. Dosis und Indikation zur Radiatio

Anzahl und Prozentsatz der Patienten getrennt nach Dosis und nach Indikation zur Radiatio, ■ = SRT, ■ = ART. n = 180.

8.1.5 Adjuvante antihormonelle Therapie

Eine adjuvante AHT nach RPE wurde bei 17,2 % der Patienten durchgeführt. Sie erfolgte über einen Zeitraum von maximal drei Jahren. Zum Einsatz kamen Bicalutamid (1 x tgl. 150 mg) oder Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH)-Analoge bzw. -Antagonisten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der adjuvanten AHT zwischen den Patienten mit ART und SRT ($p_c = 0,19$) (s. Tab. 21).

Tabelle 21. Adjuvante AHT

	Indikation zur Radiatio						p_c
	alle		ART		SRT		
	n	%	n	%	n	%	
adjuvante AHT	n = 180		n = 145		n = 35		
ja	32	17,2	23	15,9	9	25,7	0,19
nein	148	82,2	122	84,1	26	74,3	

8.2 BCR-freies Überleben

Zur Auswertung des BCR-freien Überlebens wurden ausschließlich Patienten mit ART betrachtet. Bei drei Patienten mit ART lagen keine Daten zum PSA-Verlauf nach Radiatio vor. Diese wurden für die Auswertung des BCR-freien Überlebens ausgeschlossen.

Patienten mit SRT wiesen vor Beginn der Radiatio eine PSA-Persistenz auf. 47,1 % der Patienten mit SRT zeigten nach Abschluss der Radiatio weiterhin eine PSA-Persistenz oder -Progredienz. Bei den restlichen 52,9 % der Patienten mit SRT kam es nach Abschluss der Radiatio zu einem Abfall des PSA-Wertes in den definierten PSA-Nullbereich von $\leq 0,1$ ng/ml. 44,4 % dieser Patienten, d.h. 23,5 % aller Patienten mit SRT, entwickelten im weiteren Verlauf ein BCR; 29,4 % aller Patienten mit SRT blieben rezidivfrei. Bei einem Patienten mit SRT lagen keine Daten zum PSA-Verlauf nach Radiatio vor. Patienten mit SRT (s. Tab. 22) wurden in der nachfolgenden Auswertung des BCR-freien Überlebens (s. Tab. 23-25, Abb. 3-4) ausgeschlossen.

Tabelle 22. PSA-Wert nach Abschluss SRT

PSA-Wert nach Abschluss SRT	n	%
PSA-Persistenz oder -Progredienz	16	47,1
Abfall in den definierten PSA-Nullbereich + nachfolgend BCR	8	23,5
Abfall in den definierten PSA-Nullbereich + nachfolgend rezidivfrei	10	29,4

n = 34

Bei 21,1 % der Patienten mit ART trat nach RPE und abgeschlossener Radiatio ein BCR auf. Bei den übrigen 78,9 % der Patienten konnte im Laufe der Beobachtungszeit bis zum letzten gemessenen PSA-Wert kein BCR festgestellt werden (s. Tab. 23).

Tabelle 23. BCR nach RPE und abgeschlossener ART

BCR	n	%
ja	30	21,1
nein	112	78,9

n = 142

Das früheste BCR trat 0,14 Jahre, das späteste BCR 11,81 Jahre nach Beginn der Radiatio auf. Die Zeit bis zum Auftreten des BCR betrug im Mittel 4,85 Jahre \pm 2,92 Jahre, der Median lag bei 3,80 Jahren mit einem 68%-CI von 2,06 bis 7,24 Jahren. Die Beobachtungszeit von Beginn der ART bis zum letzten gemessenen PSA-Wert reichte von 0,14 bis 16,73 Jahre. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 8,64 \pm 4,32 Jahren, der Median betrug 6,30 Jahre mit einem 68%-CI von 2,78 bis 11,80 Jahren (s. Tab. 24).

Tabelle 24. Zeit von Beginn Radiatio bis BCR und von Beginn Radiatio bis letzte PSA-Messung

Zeit bis [Jahre]	n	Min.	Max.	MW	SD	Median	68%-CI	
BCR	30	0,14	11,81	4,85	2,92	3,80	2,06	7,24
letzter PSA	142	0,14	16,73	8,64	4,32	6,30	2,78	11,80

Die BCR-freien 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten aller Patienten mit ART betragen jeweils 96,4 %, 85,8 % und 75,7 % (siehe Abbildung 3 und Tabelle 25). Patienten mit nachgewiesenem Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs vor Radiatio zeigten BCR-freie 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten von 98,2 %, 85,8 % und 75,8 %. Patienten mit fehlender Angabe zum PSA-Wert vor Radiatio wiesen BCR-freie 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten von 89,3 %, 85,6 % und 75,8 % auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. des BCR-freien Überlebens zwischen Patienten mit nachgewiesenem Erreichen des definierten PSA-Nullbereich vor Radiatio und Patienten mit fehlender Angabe zum PSA-Wert vor Radiatio ($p = 0,75$ im log-rank-Test) (s. Abb. 4 und Tab. 25)

BCR-freies Überleben

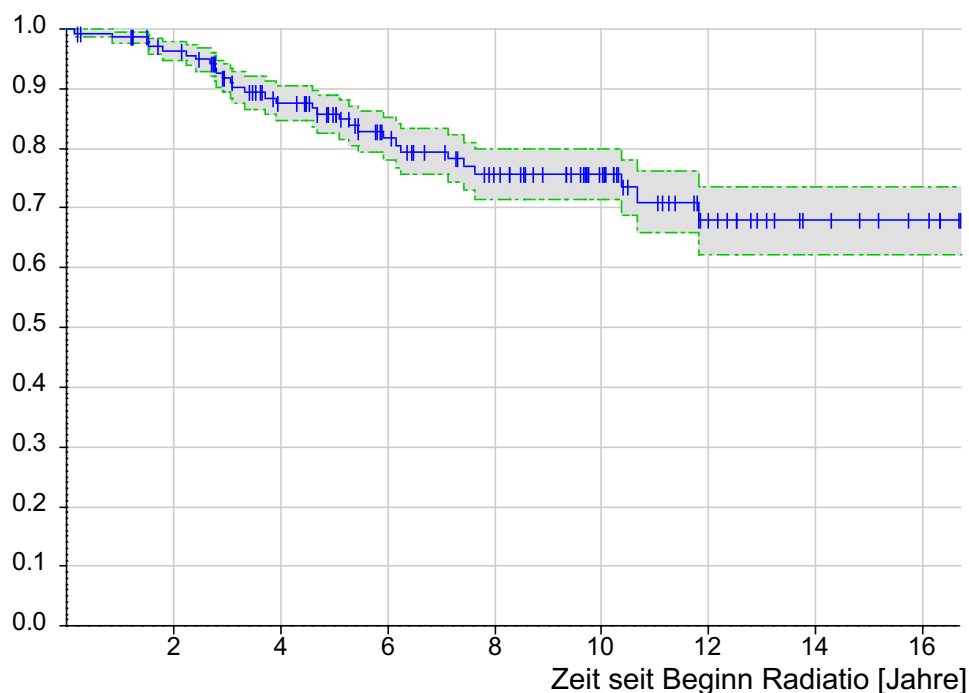


Abbildung 3. BCR-freies Überleben aller Patienten mit ART. $n = 142$. Kaplan-Meier-Kurve. Grau = 95%-CI. Senkrechte Striche = Patienten, die ohne BCR aus dem Follow-up ausgeschieden sind.

BCR-freies Überleben

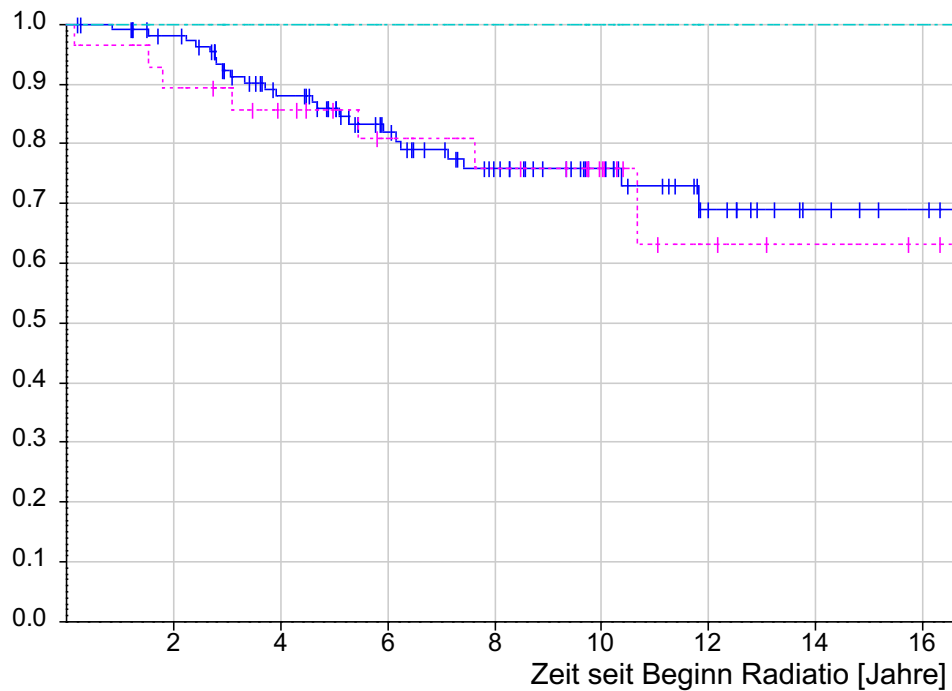


Abbildung 4. BCR-freies Überleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART
Kaplan-Meier-Kurve. — = PSA ≤ 0,1 (n = 114), - - - = PSA nicht bekannt (n = 28).
Senkrechte Striche = Patienten, die ohne BCR aus dem Follow-up ausgeschieden sind.

Tabelle 25. BCR-freies Überleben der Patienten mit ART gesamt sowie bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART

Zeit [Jahre]	ART gesamt		PSA vor Radiatio			
	n=142		≤ 0,1 ng/ml n = 114		nicht bekannt n = 28	
	n	Rate	n	Rate	n	Rate
0	142	100	114	100	28	100
2	130	96,4	105	98,2	25	89,3
5	89	85,8	71	85,8	18	85,6
10	40	75,7	30	75,8	10	75,8

p = 0,75 im log-rank-Test.

8.3 Metastasenfreies Überleben

Nach RPE und Beginn der Radiatio traten bei 17,2 % der Patienten PCa-Metastasen auf. 10 % der Patienten zeigten ossäre Metastasen, 5,6 % extraregionäre Lymphknotenmetastasen und 1,7 % Metastasen anderer Lokalisationen. Bei den übrigen 82,8 % der Patienten konnten im Laufe der Beobachtungszeit keine Metastasen festgestellt werden (s. Tab. 26).

Tabelle 26. Auftreten und Lokalisation von Metastasen

		Indikation Radiatio					
		alle		ART		SRT	
		n = 180		n = 145		n = 35	
Metastasen		n	%	n	%	n	%
Auftreten	ja	31	17,2	15	10,3	16	45,7
	nein	149	82,8	130	89,7	19	54,3
Lokalisation	M1a (nodal)	10	5,6	5	3,4	5	14,3
	M1b (ossär)	18	10,0	8	5,5	10	28,6
	M1c (andere)	3	1,7	2	1,4	1	2,9

Die frühesten Metastasen traten 0,75 Jahre, die spätesten Metastasen 14,15 Jahre nach RPE und Beginn der Radiatio auf. Die Zeit bis zum Auftreten von Metastasen betrug im Mittel 6,22 Jahre \pm 3,63 Jahre, der Median lag bei 5,40 Jahren mit einem 68%-CI von 2,88 bis 9,66 Jahren. Die Beobachtungszeit seit Beginn der Radiatio reichte von 0,11 bis 17,59 Jahre. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 7,80 \pm 4,47 Jahren, der Median betrug 7,85 Jahre mit einem 68%-CI von 2,97 bis 12,65 Jahren (s. Tab. 27).

Tabelle 27. Zeit bis Auftreten von Metastasen und bis Ende der Beobachtungszeit

Zeit [Jahre]	n	Min.	Max.	MW	SD	Median	68%-CI	
Beginn Radiatio bis Auftreten Metastasen	31	0,75	14,15	6,22	3,63	5,40	2,88	9,66
Beobachtungsdauer seit Beginn Radiatio	180	0,11	17,59	7,80	4,47	7,85	2,97	12,65

Die metastasenfreien 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten aller Patienten betragen jeweils 97,7 %, 92,3 % und 78,0 % (siehe Abbildung 5 und Tabelle 28). Patienten mit ART zeigten metastasenfreie 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten von 99,3 %, 98,5 % und 87,1 %. Patienten mit SRT wiesen metastasenfreie 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten von 91 %, 64,3 % und 36,4 % auf. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bzgl. des metastasenfreien Überlebens zugunsten der Patienten mit ART im Vergleich zu Patienten mit SRT ($p < 0,0000005^{***}$ im log-rank-Test) (s. Abb. 6 und Tab. 28)

Metastasenfreies Überleben

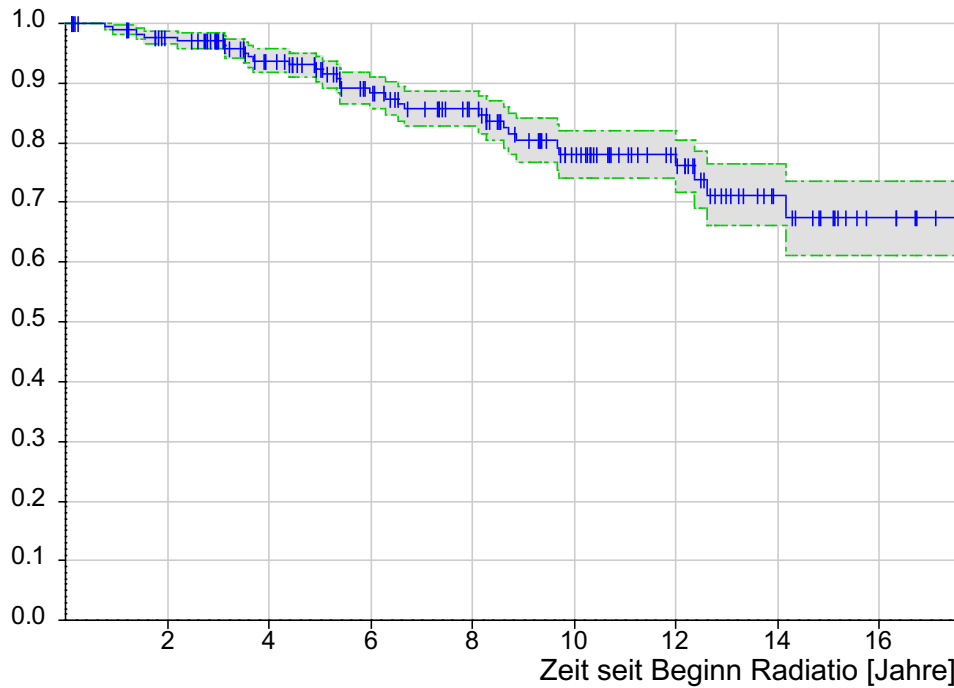


Abbildung 5. Metastasenfreies Überleben aller Patienten (ART und SRT). $n = 180$. Kaplan-Meier-Kurve. Grau = 95%-CI. Senkrechte Striche = Patienten, die ohne Metastasennachweis aus dem Follow-up ausgeschieden sind.

Metastasenfreies Überleben

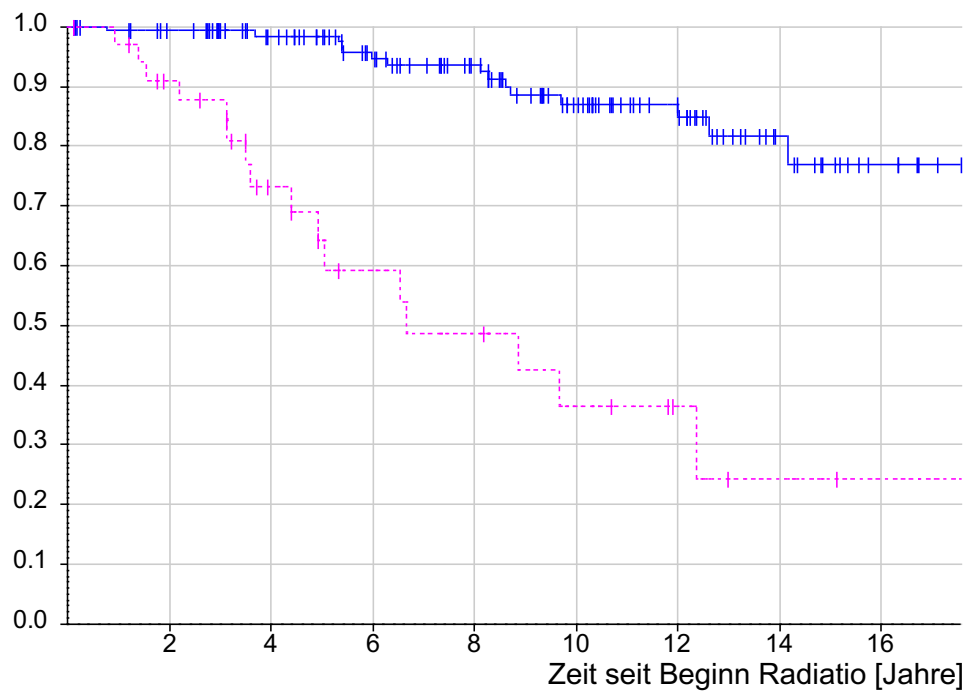


Abbildung 6. Metastasenfreies Überleben nach Indikation zur Radiotherapie. Kaplan-Meier-Kurve. — = Patienten mit ART ($n = 145$), - - - = Patienten mit SRT ($n = 35$). Senkrechte Striche = Patienten, die ohne Metastasennachweis aus dem Follow-up ausgeschieden sind.

Tabelle 28. Metastasenfreies Überleben gesamt sowie nach Indikation zur Radiatio

Zeit [Jahre]	Indikation zur Radiatio					
	alle		ART		SRT	
	n = 180		n = 145		n = 35	
	n	Rate	n	Rate	n	Rate
0	180	100	145	100	35	100
2	162	97,7	134	99,3	28	91
5	122	92,3	109	98,5	13	64,3
10	61	78,0	55	87,1	6	36,4

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

Betrachtet man ausschließlich das metastasenfreie Überleben der Patienten mit ART, so ist ein Vergleich der Patienten mit oder ohne nachgewiesenes Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs vor Radiatio möglich. Dabei betragen die metastasenfreien 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten bei Patienten mit nachgewiesenem Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs vor Radiatio 100 %, 100 % und 91,3 % sowie bei Patienten mit fehlender Angabe zum PSA-Wert vor Radiatio 96,4 %, 92,6 % und 73,2 %. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des metastasenfreien Überlebens zwischen Patienten mit nachgewiesenem Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs vor Radiatio und Patienten mit fehlender Angabe zum PSA-Wert vor Radiatio. Der p-Wert liegt jedoch nahe dem Signifikanzniveau (p = 0,053 im log-rank-Test) (s. Abb. 7 und Tab. 29).

Metastasenfreies Überleben

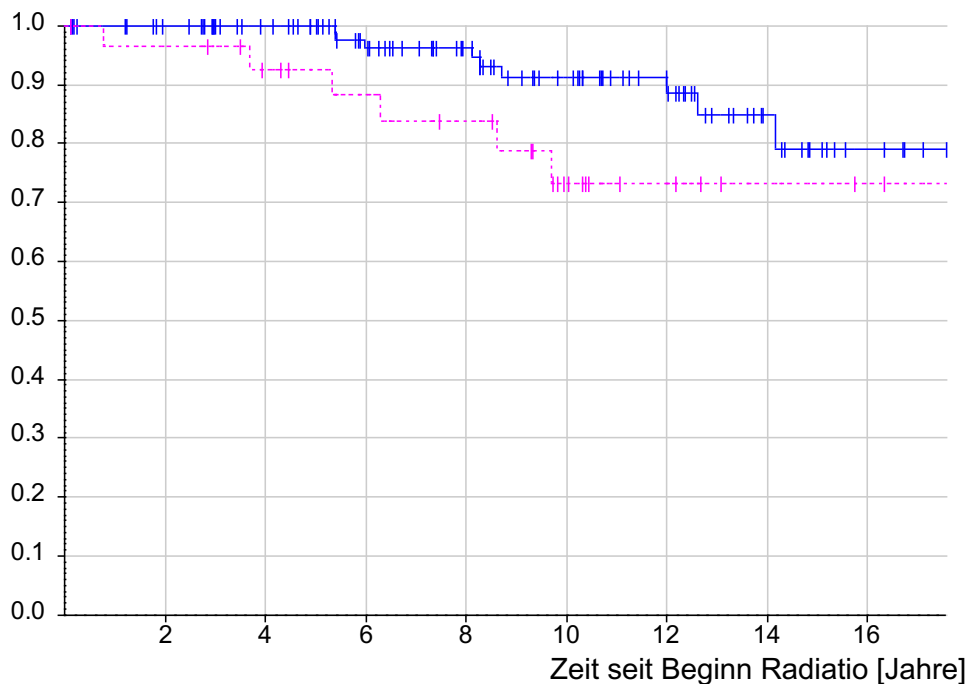


Abbildung 7. Metastasenfreies Überleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART

Kaplan-Meier-Kurve. — = PSA < 0,1 (n = 116), - - - = PSA nicht bekannt (n = 29). Senkrechte Striche = Patienten, die ohne Metastasen nachweis aus dem Follow-up ausgeschieden sind.

Tabelle 29. Metastasenfreies Überleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART

	vorhandene PSA-Messung					
	ART gesamt	PSA < 0.1			PSA nicht bekannt	
	n = 145	n = 116			n = 29	
Zeit [Jahre]	n	n	Rate	n	Rate	
0	145	116	100	29	100	
2	134	107	100	27	96,4	
5	109	88	100	21	92,6	
10	55	45	91,3	10	73,2	

p = 0,053 im log-rank-Test

8.4 Karzinomspezifisches Überleben und Gesamtüberleben

Innerhalb der Beobachtungszeit verstarben 6,1 % der Patienten am PCa und 17,8 % aufgrund einer anderen Ursache. 76,1 % der Patienten waren am Ende der Beobachtungszeit noch am Leben (s. Tab. 30).

Tabelle 30. Überleben und Todesursache nach RPE und Radiatio bis Beobachtungsende

	Indikation zur Radiatio					
	alle		ART		SRT	
	n = 180		n = 145		n = 35	
Beobachtungsende	n	%	n	%	n	%
lebend	137	76,1	112	77,2	25	71,4
Tod andere Ursache	32	17,8	29	20,0	3	8,6
Tod infolge PCa	11	6,1	4	2,8	7	20,0

Der früheste Tod infolge eines PCa trat 2,15 Jahre, der späteste 17,25 Jahre nach RPE und Beginn der Radiatio auf. Die mittlere Überlebenszeit betrug hier $8,44 \pm 4,50$ Jahre, der Median lag bei 6,87 Jahren mit einem 68%CI von 5,09 bis 13,07 Jahren.

Der früheste Tod infolge anderer Ursachen trat 0,16 Jahre, der späteste 15,34 Jahre nach RPE und Beginn der Radiatio auf. Die mittlere Überlebenszeit betrug hier $8,64 \pm 4,58$ Jahre, der Median lag bei 9,59 Jahren mit einem 68%CI von 2,99 bis 13,96 Jahren.

Patienten, die zum Ende der Beobachtungszeit noch lebten, wurden min. 0,11 Jahre bis max. 17,63 Jahre nach RPE und Beginn der Radiatio beobachtet. Die mittlere Beobachtungszeit betrug hier $8,15 \pm 4,50$ Jahre, der Median lag bei 8,26 Jahren mit einem 68%CI von 3,33 bis 12,83 Jahren (s. Tab. 31).

Tabelle 31. Beobachtungsdauer nach Grund für Beobachtungsende

Beobachtungsende	n	Beobachtungsdauer seit Beginn Radiatio [Jahre]						
		Min.	Max.	MW	SD	Median	68%-CI	
alle	180	0,11	17,63	8,25	4,49	8,26	3,29	13,04
lebend	137	0,11	17,63	8,15	4,50	8,26	3,33	12,83
Tod andere Ursache	32	0,16	15,34	8,64	4,58	9,59	2,99	13,96
Tod infolge PCa	11	2,15	17,25	8,44	4,50	6,87	5,09	13,07

8.4.1 Karzinomspezifisches Überleben

Die karzinomspezifischen 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten aller Patienten betragen jeweils 100 %, 98,7 % und 93 % (s. Abb. 8 und Tab. 32). Patienten mit ART zeigten karzinomspezifische 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten von 100 %, 100 % und 97,6 %. Patienten mit SRT wiesen karzinomspezifische 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten von 100 %, 92,7 % und 68,5 % auf. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bzgl. des karzinomspezifischen Überlebens zugunsten der Patienten mit ART im Vergleich zu Patienten mit SRT ($p < 0,000000005^{***}$ im log-rank-Test) (s. Abb. 9 und Tab. 32).

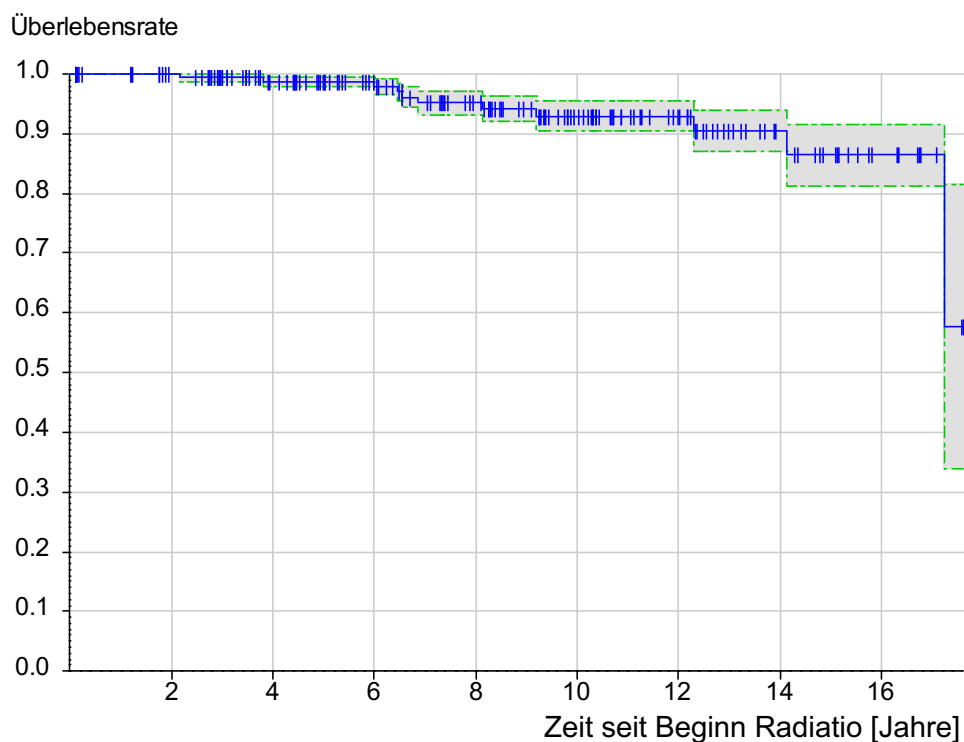


Abbildung 8. PCa-spezifisches Überleben aller Patienten (ART und SRT). $n = 180$. Kaplan-Meier Kurve. Grau = 95%-CI. Senkrechte Striche = Patienten, die aus dem Follow-up ausgeschieden sind (wegen Tod an anderer Ursache oder lebend ohne weitere Nachsorge).

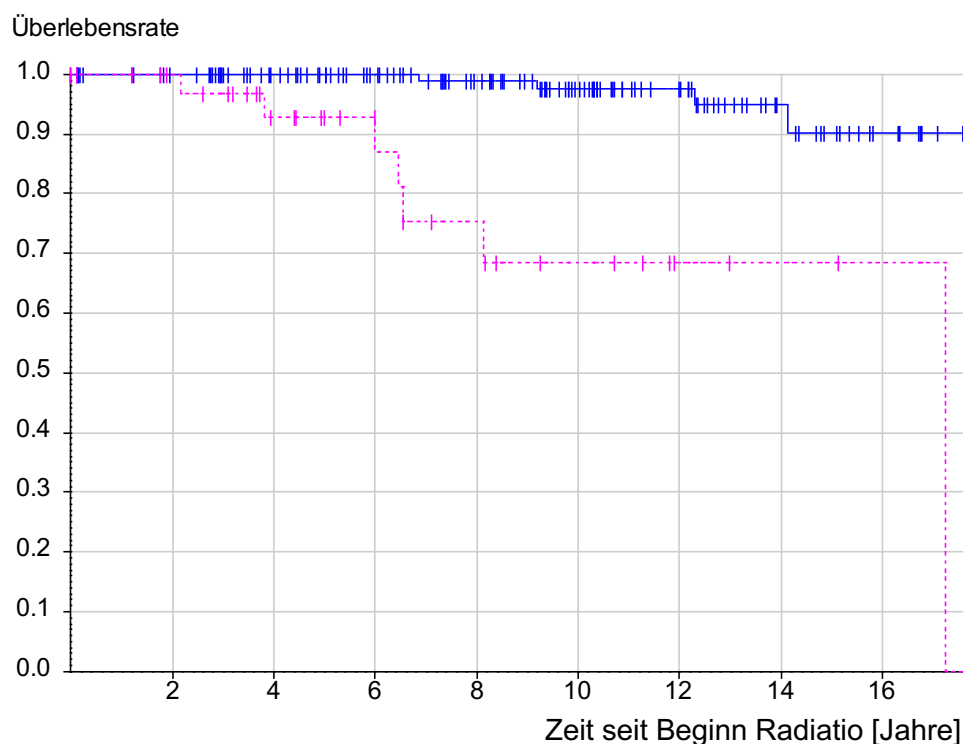


Abbildung 9. PCa-spezifisches Überleben nach Indikation zur Radiatio
Kaplan-Meier Kurve. — = Patienten mit ART (n = 145), - - - = Patienten mit SRT (n = 35). Senkrechte Striche = Patienten, die aus dem Follow-up ausgeschieden sind (wegen Tod an anderer Ursache oder lebend ohne weitere Nachsorge).

Tabelle 32. PCa-spezifisches Überleben gesamt sowie nach Indikation für Radiatio

Zeit [Jahre]	Indikation für Radiatio					
	alle		ART		SRT	
	n	Rate	n	Rate	n	Rate
0	180	100	145	100	35	100
2	166	100	135	100	31	100
5	128	98,7	110	100	18	92,7
10	66	93	59	97,6	7	68,5

$p < 0,000000005^{***}$ im log-rank-Test.

Betrachtet man ausschließlich das karzinomspezifische Überleben der Patienten mit ART, so ist ein Vergleich der Patienten mit oder ohne nachgewiesenem Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs vor Radiatio möglich. Dabei betragen die karzinomspezifischen 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten bei Patienten mit nachgewiesenem Erreichen des definierten PSA-Nullbereich vor Radiatio 100 %, 100 % und 98,2 % sowie bei Patienten mit fehlender Angabe zum PSA-Wert vor Radiatio 100 %, 100 % und 95,5 %. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des karzinomspezifischen Überlebens zwischen Patienten mit nachgewiesenem Erreichen

des definierten PSA-Nullbereich vor Radiatio und Patienten mit fehlender Angabe zum PSA-Wert vor Radiatio ($p = 0,69$ im log-rank-Test) (s. Abb. 10 und Tab. 33).

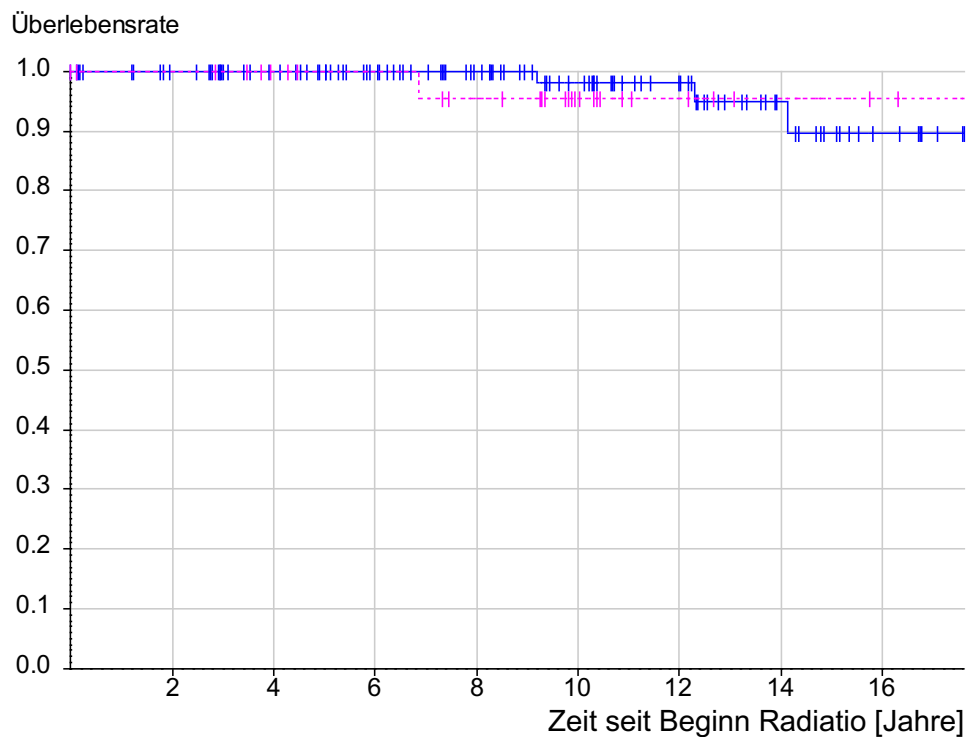


Abbildung 10. PCa-spezifisches Überleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART
Kaplan-Meier Kurve. — = PSA < 0,1 (n = 116), - - - = PSA nicht bekannt (n = 29).
Senkrechte Striche = Patienten, die aus dem Follow-up ausgeschieden sind (wegen Tod an anderer Ursache oder lebend ohne weitere Nachsorge).

Tabelle 33. PCa-spezifisches Überleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART

Zeit [Jahre]	vorhandene PSA-Messung				
	ART gesamt n = 145	PSA < 0,1 n = 116		PSA nicht bekannt n = 29	
		n	n	Rate	n
0	145	116	100	29	100
2	135	107	100	28	100
5	110	88	100	22	100
10	59	48	98,2	11	95,5

$p = 0,69$ im log-rank-Test

8.4.2 Gesamtüberleben

Die 2-, 5- und 10-Jahres Gesamtüberlebensraten aller Patienten betragen jeweils 98,3 %, 92,4 % und 80,5 % (s. Abb. 11 und Tab. 34). Patienten mit ART zeigten 2-, 5- und 10-Jahres Gesamtüberlebensraten von 97,9 %, 94 % und 84 %. Patienten mit SRT wiesen 2-, 5- und 10-Jahres Gesamtüberlebensraten von 100 %, 83,7 % und 61,8 % auf. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bzgl. des Gesamtüberlebens zugunsten der Patienten mit ART im Vergleich zu Patienten mit SRT ($p = 0,042^*$ im log-rank-Test) (s. Abb. 12 und Tab. 34).

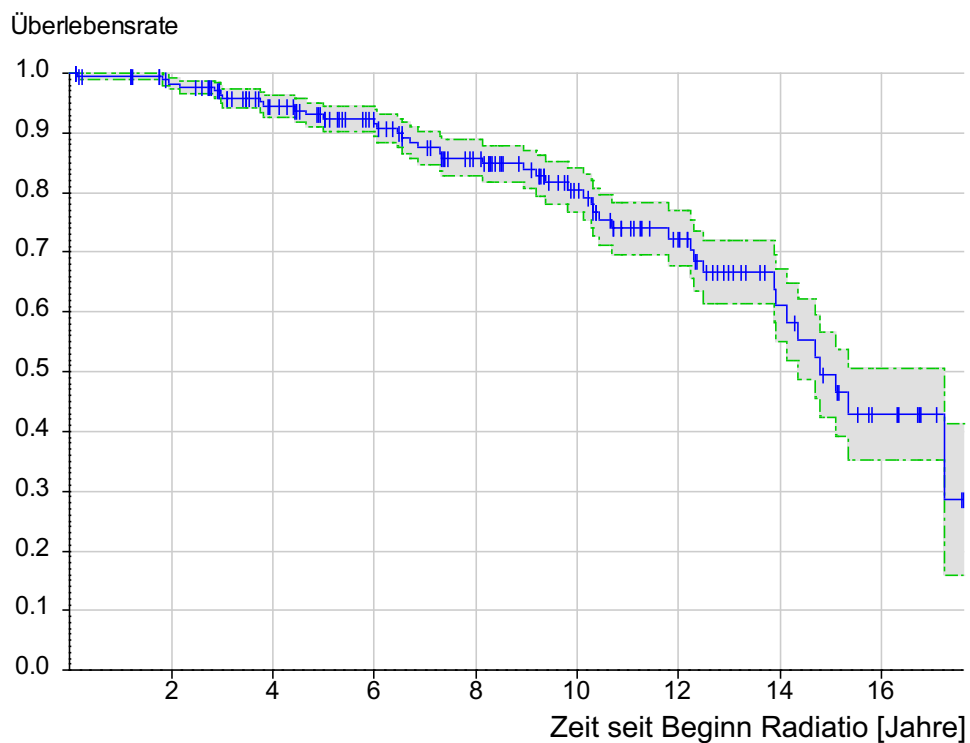


Abbildung 11. Gesamtüberleben aller Patienten (ART und SRT). $n = 180$. Kaplan-Meier Kurve. Grau = 95%-CI. Senkrechte Striche = Patienten, die lebend aus dem Follow-up ausgeschieden sind.

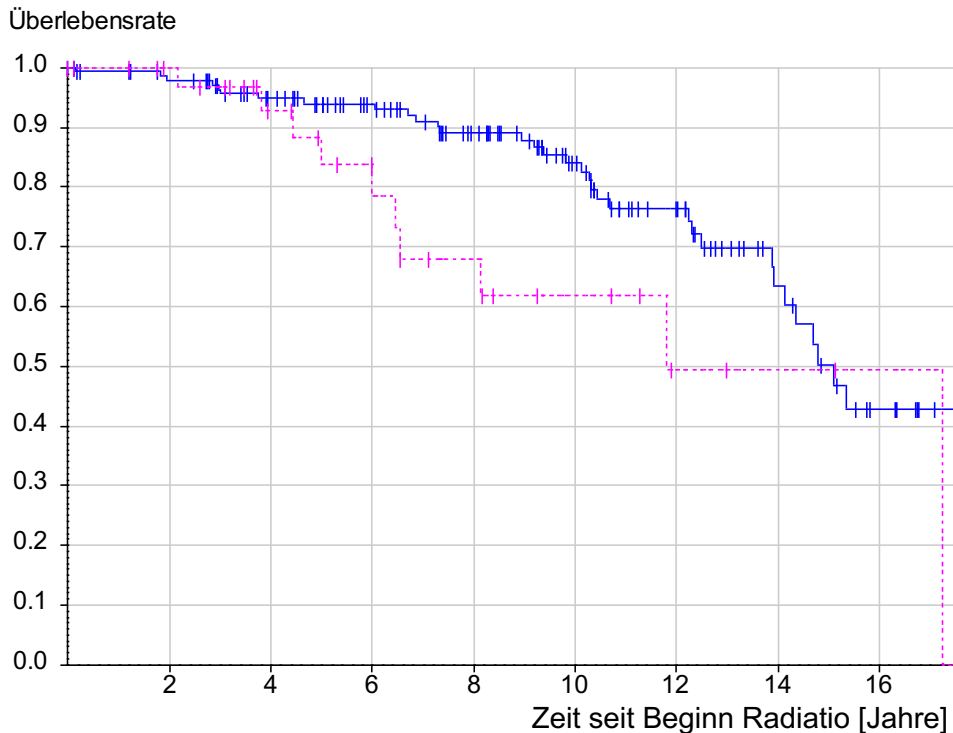


Abbildung 12. Gesamtüberleben nach Indikation zur Radiatio
Kaplan-Meier Kurve. — = Patienten mit ART (n = 145), - - - = Patienten mit SRT (n = 35). Senkrechte Striche = Patienten, die lebend aus dem Follow-up ausgeschieden sind.

Tabelle 34. Gesamtüberleben aller Patienten sowie nach Indikation für Radiatio

Zeit [Jahre]	Indikation für Radiatio					
	alle		ART		SRT	
	n	Rate	n	Rate	n	Rate
0	180	100	145	100	35	100
2	166	98,3	135	97,9	31	100
5	128	92,4	110	94	18	83,7
10	66	80,5	59	84	7	61,8

$p = 0,042^*$ im log-rank-Test

Betrachtet man ausschließlich das Gesamtüberleben der Patienten mit ART, so ist ein Vergleich der Patienten mit oder ohne nachgewiesenes Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs vor Radiatio möglich. Dabei betragen die 2-, 5- und 10-Jahres Gesamtüberlebensraten bei Patienten mit nachgewiesenem Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs vor Radiatio 97,3 %, 94,3 % und 82,7 % sowie bei Patienten mit fehlender Angabe zum PSA-Wert vor Radiatio 100 %, 92,7 % und 88,5 %. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen Patienten mit nachgewiesenem Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs vor Radiatio und Patienten

mit fehlender Angabe zum PSA-Wert vor Radiatio ($p = 0,69$ im log-rank-Test) (s. Abb. 13 und Tab. 35).

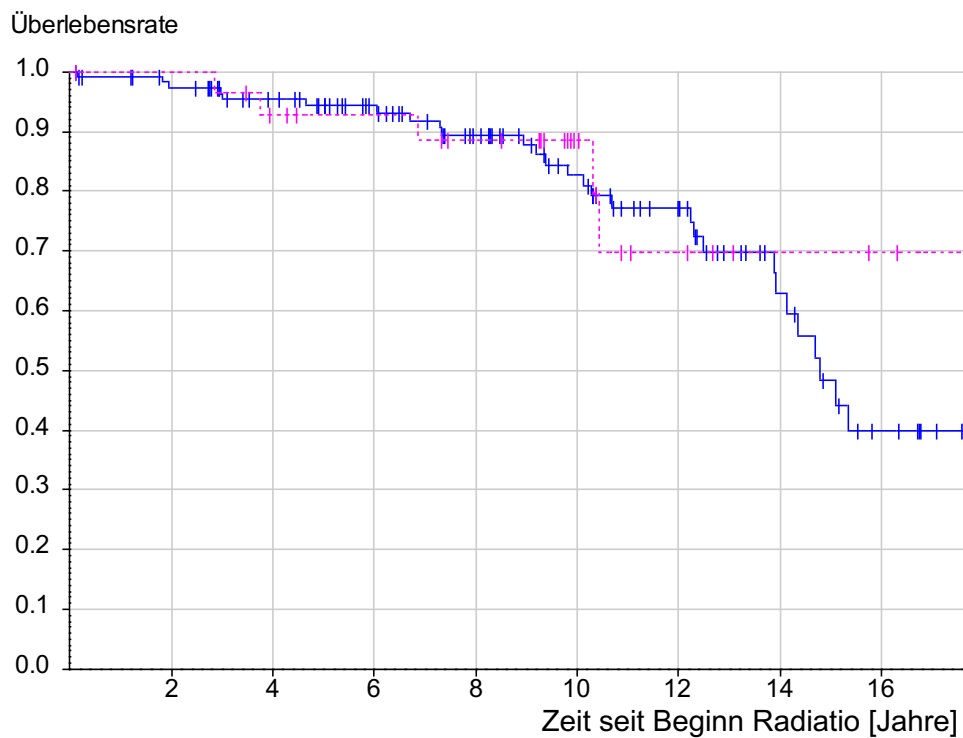


Abbildung 13. Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART
Kaplan-Meier Kurve. — = PSA < 0,1 (n = 116), - - - = PSA nicht bekannt (n = 29).
Senkrechte Striche = Patienten, die lebend aus dem Follow-up ausgeschieden sind.

Tabelle 35. Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne bekanntem PSA-Wert vor ART

Zeit [Jahre]	vorhandene PSA-Messung				
	ART gesamt n = 145	PSA < 0,1 n = 116		PSA nicht bekannt n = 29	
		n	n	Rate	n
0	145	116	100	29	100
2	135	107	97,3	28	100
5	110	88	94,3	22	92,7
10	59	48	82,7	11	88,5

$p = 0,69$ im log-rank-Test

8.5 Nebenwirkungen

8.5.1 Urogenitale und gastrointestinale Akut- und Spättoxizität nach RTOG

46,1 % der Patienten erlebten nach Radiatio urogenitale Akuttoxizitäten. 16,7 % der Patienten wiesen nach Radiatio urogenitale Spättoxizitäten auf. Gastrointestinale Akuttoxizitäten konnten bei 48,9 % der Patienten nach Radiatio dokumentiert werden. Über gastrointestinale Spättoxizitäten wurde bei 3,9 % der Patienten nach Radiatio berichtet (s. Tab. 36).

Tabelle 36. Auftreten von urogenitaler und gastrointestinaler Akut- und Spättoxizität

Toxizität		n	%
urogenitale Akuttoxizität	ja	83	46,1
	nein	97	53,9
urogenitale Spättoxizität	ja	30	16,7
	nein	150	83,3
gastrointestinale Akuttoxizität	ja	88	48,9
	nein	92	51,1
gastrointestinale Spättoxizität	ja	7	3,9
	nein	173	96,1

n = 180

Bei 71 Patienten (39,4 %) trat eine urogenitale Akuttoxizität Grad 1 und bei 6 Patienten (3,3 %) eine urogenitale Akuttoxizität Grad 2 auf. Die Qualitäten der urogenitalen Akuttoxizität bei Patienten mit Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkungen waren Dysurie (25 Patienten, 13,9 %), Nykturie (25 Patienten, 13,9 %), Pollakisurie (45 Patienten, 25 %) und Urgesymptomatik (2 Patienten, 1,1 %). Diese Symptome traten einzeln oder in Kombination auf. 4 Patienten (2,2 %) erlebten eine urogenitale Akuttoxizität Grad 3 mit Nykturie (1,1 %) oder Urgesymptomatik (1,1 %). 2 Patienten (1,1 %) erlitten eine akute Harnverhaltung, welche als urogenitale Akuttoxizität Grad 4 gewertet wurde.

22 Patienten (12,2 %) mit urogenitaler Spättoxizität Grad 2 sowie 1 Patient (0,6 %) mit urogenitaler Spättoxizität Grad 3 wiesen eine hämorrhagischen Strahlencystitis (12 Patienten, 6,7 %) und/oder eine Urgesymptomatik (11 Patienten, 6,1 %) auf. Ein Patient (0,6 %) zeigte eine hämorrhagische Strahlencystitis Grad 3. 7 Patienten (3,9 %) erlitten eine urogenitale Spättoxizität Grad 4. Eine Zystektomie aufgrund von Strahlennebenwirkung erfolgte bei 6 Patienten (3,3 %) und wurde als urogenitale Spättoxizität Grad 4 gewertet (s. Kapitel 8.5.2 Zystektomie). Ein Patient wies als urogenitale Spättoxizität Grad 4 eine radiogene Schrumpfblase auf, wurde jedoch nicht zystektomiert.

Bei 72 Patienten (40 %) trat eine gastrointestinale Akuttoxizität Grad 1 und bei 16 Patienten (8,9 %) eine gastrointestinaler Akuttoxizität Grad 2 auf. Die Qualitäten der gastrointestinalen Akuttoxizität bei Patienten mit Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkungen waren Analfissuren (1 Patient; 0,6 %), Diarrhoe (38 Patienten; 21,1 %), Proktitis (41 Patienten; 22,8 %), Urgesymptomatik (8 Patienten, 4,4 %) und verminderte Stuhlkonsistenz (10 Patienten, 5,6 %). Diese Symptome traten einzeln oder in Kombination auf

Ein Patient (0,6 %) mit gastrointestinaler Spättoxizität Grad 1 sowie 5 Patienten (2,8 %) mit gastrointestinaler Spättoxizität Grad 2 wiesen eine Proktitis (5 Patienten, 2,8 %) oder rektale Blutungen (1 Patient, 0,6 %) auf. Ein Patient (0,6 %) zeigte eine rektale Blutung Grad 3.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Schweregrade der urogenitalen und gastrointestinalen Akut- sowie Spättoxizität zwischen Patienten mit ART und Patienten mit SRT (s. Tab. 37).

Tabelle 37. Urogenitale und gastrointestinale Akut- und Spättoxizität aller Patienten sowie nach Indikation zur Radiatio

		Indikation für Radiatio						p _{mp}
		alle		ART		SRT		
		n = 180		n = 145		n = 35		
Toxizität	Grad	n	%	n	%	n	%	
urogenitale Akuttoxizität	0	97	53,9	78	53,8	19	54,3	
	1	71	39,4	57	39,3	14	40	
	2	6	3,3	4	2,8	2	5,7	
	3	4	2,2	4	2,8	0	0	
	4	2	1,1	2	1,4	0	0	0,84
urogenitale Spättoxizität	0	150	83,3	121	83,5	29	82,9	
	2	22	12,2	17	11,7	5	14,3	
	3	1	0,6	1	0,7	0	0	
	4	7	3,9	6	4,1	1	2,9	0,93
gastrointestinale Akuttoxizität	0	92	51,1	75	51,7	17	48,6	
	1	72	40	58	40	14	40	
	2	16	8,9	12	8,3	4	11,4	0,82
gastrointestinale Spättoxizität	0	173	96,1	141	97,2	32	91,4	
	1	1	0,6	1	0,7	0	0	
	2	5	2,8	2	1,4	3	8,6	
	3	1	0,6	1	0,7	0	0	0,15

n = 180, Grad = Schweregrad der Toxizität nach RTOG (0-5).

8.5.2 Zystektomie

Bei 6 von 180 Patienten (3,3 %) war im Verlauf nach RPE und Beginn der Radiatio eine Zystektomie aufgrund von Nebenwirkungen der Therapie erforderlich. Die früheste Zystektomie erfolgte 0,48 Jahre, die späteste 13,62 Jahre nach Beginn der Radiatio. Die Zeit von Beginn der Radiatio bis zur Zystektomie betrug im Mittel $7,70 \pm 4,44$ Jahre, der Median lag bei 8,62 Jahren mit einem 68%-CI von 4,32 bis 10,38 Jahren (s. Tab. 38).

Tabelle 38. Zeit von Beginn der Radiatio bis Zystektomie

		Zeit von Beginn der Radiatio bis Zystektomie [Jahre]						
Indikation Radiatio	n	Min.	Max.	MW	SD	Median	68%-CI	
alle	6	0,48	13,62	7,70	4,44	8,62	4,32	10,38
ART	5	0,48	9,53	6,52	3,76	8,01	3,55	9,34
SRT	1	13,62	13,62	13,62	–	13,62	–	–

Fünf Patienten mit ART erhielten eine Zystektomie mit Anlage eines Ileumconduits. Ein Patient mit SRT erhielt eine Zystektomie mit Anlage eines Mixed-Augmentation-Ileum-and-Zecum (MAINZ)-Pouch I.

Die früheste Zystektomie erfolgte 0,48 Jahre nach Beginn der Radiatio bei einem Patienten mit Strahlenzystitis und Rezidiv einer VUAS mit Blasenentleerungsstörung und konsekutiven Harnstauungsnieren beidseits. 5,32 Jahre nach Beginn der Radiatio wurde ein Patient aufgrund einer Strahlenzystitis mit rezidivierender Makrohämaturie zystektomiert. Bei radiogener Schrumpfblass mit konsekutiven Harnstauungsnieren beidseits, rezidivierenden VUAS und Harnnkontinenz erhielt ein weiterer Patient 8,01 Jahre nach Beginn der Radiatio eine Zystektomie. Ein Patient wies eine Strahlenzystitis mit rezidivierender spülpflichtiger sowie Hämoglobin (Hb)-relevanter Makrohämaturie auf und wurde 9,23 Jahre nach Beginn der Radiatio zystektomiert. 9,53 Jahre nach Beginn der Radiatio führte eine Strahlenzystitis mit vesikokutaner Fistel mit infiziertem Urinom und Symphsitis sowie rezidivierenden VUAS bei einem Patienten zur Zystektomie. Die späteste Zystektomie wurde aufgrund einer radiogenen Schrumpfblass, rezidivierenden VUAS und drittgradiger Belastungsinkontinenz 13,62 Jahre nach Beginn der Radiatio durchgeführt (s. Tab. 39).

Tabelle 39. Indikation für Zystektomie und Form der Harnableitung

Indikation Radiatio	Zeit [Jahre]	Indikation Zystektomie	Form der Harnableitung
ART	0.48	Strahlenzystitis, rezidivierende VUAS, Blasenentleerungsstörung mit konsekutiven Harnstauungsnieren bds.	Ileumconduit
ART	5.32	Strahlenzystitis mit rezidivierender Makrohämaturie	Ileumconduit
ART	8.01	radiogene Schrumpfblass mit konsekutiven Harnstauungsnieren bds., rezidivierende VUAS, Harninkontinenz	Ileumconduit
ART	9.23	Strahlenzystitis mit rezidivierender spülpflichtiger sowie Hb-relevanter Makrohämaturie	Ileumconduit
ART	9.53	Strahlenzystitis, vesikokutane Fistel mit infiziertem Urinom und Symphysitis, rezidivierende VUAS	Ileumconduit
SRT	13.62	radiogene Schrumpfblass, rezidivierende VUAS, Belastungsharninkontinenz III°	MAINZ-Pouch I

8.5.3 Vesikourethrale Anastomosenstrikturen

Bei 16,1 % der Patienten traten nach RPE behandlungsbedürftige VUAS auf. Jede einzelne VUAS erforderte eine operative Therapie im Sinne einer transurethralen Resektion der Anastomose (TUR-A). VUAS, denen eine Zystektomie folgte, wurden gesondert betrachtet (s. Kapitel 8.5.2 Zystektomie). 27,5 % der Patienten entwickelten nach TUR-A ein (10,3 %), zwei (10,3 %) oder drei (6,9 %) Strikturrezidive und erhielten im Rahmen jedes Strikturrezidivs eine erneute TUR-A. 72,4 % der Patienten mit einer VUAS blieben nach TUR-A im Laufe der Beobachtungszeit rezidivfrei. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. des Auftretens von VUAS nach RPE ($p_c = 0,74$) bzw. der Anzahl der Strikturrezidive ($p_{mp} = 0,32$) zwischen Patienten mit ART und SRT (s. Tab. 40).

Bei einem Patienten trat eine VUAS vor Beginn der Radiatio auf. Dieser wurde für die nachfolgende Auswertung des strikturfreien Überlebens ausgeschlossen. Alle restlichen Patienten erlebten ihre VUAS erst nach Beginn der Radiatio.

Tabelle 40. Auftreten und Anzahl von VUAS nach RPE

		alle		Indikation für Radiatio				p
				ART		SRT		
		n = 180		n = 145		n = 35		
VUAS		n	%	n	%	n	%	
Auftreten	ja	29	16,1	24	16,6	5	14,3	0,74 _c
	nein	151	83,9	121	83,4	30	85,7	
Anzahl Strikturrezidive	0	21	72,4	18	75	3	60	0,32 _{mp}
	1	3	10,3	2	8,3	1	20	
	2	3	10,3	3	12,5	0	0	
	3	2	6,9	1	4,2	1	20	

Die strikturfreien 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten aller Patienten betragen jeweils 94,2 %, 90,8 % und 80,7 % (siehe Abbildung 14 und Tabelle 41). Patienten mit ART zeigten strikturfreie 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten von 94,2 %, 91 % und 81,6 %. Patienten mit SRT wiesen strikturfreie 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten von 94,1 %, 89,6 % und 75,3 % auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. des strikturfreien Überlebens zwischen Patienten mit ART und SRT ($p = 0,71$ im log-rank-Test) (s. Abb. 15 und Tab. 41).

Strikturfrees Überleben

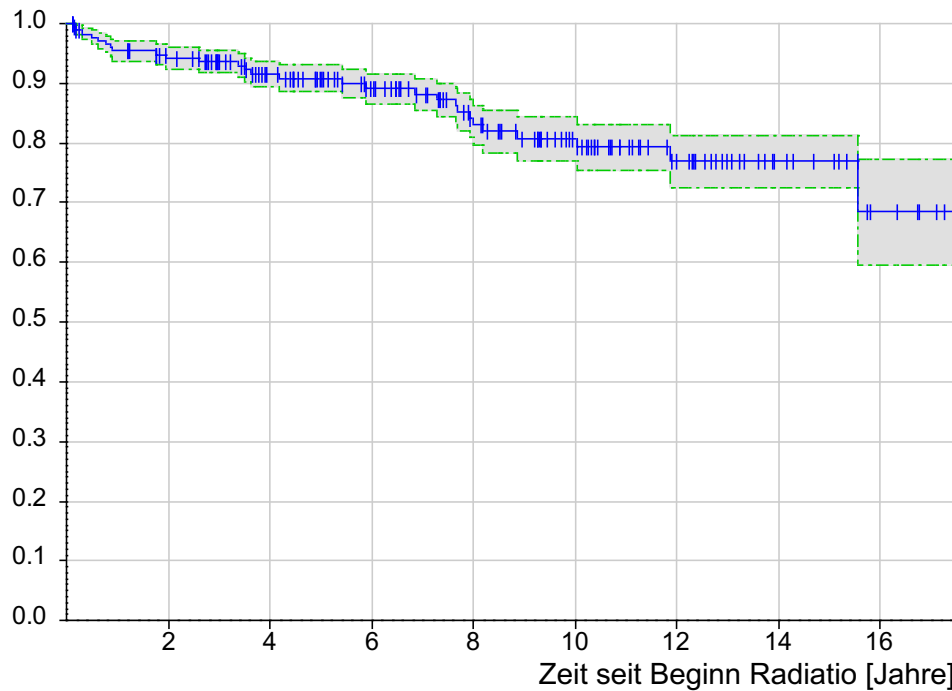


Abbildung 14. Strikturfrees Überleben aller Patienten (ART und SRT). n = 179. Kaplan-Meier Kurve. Grau = 95%-CI. Senkrechte Striche = Patienten, die ohne VUAS aus dem Follow-up ausgeschieden sind.

Strikturfrees Überleben

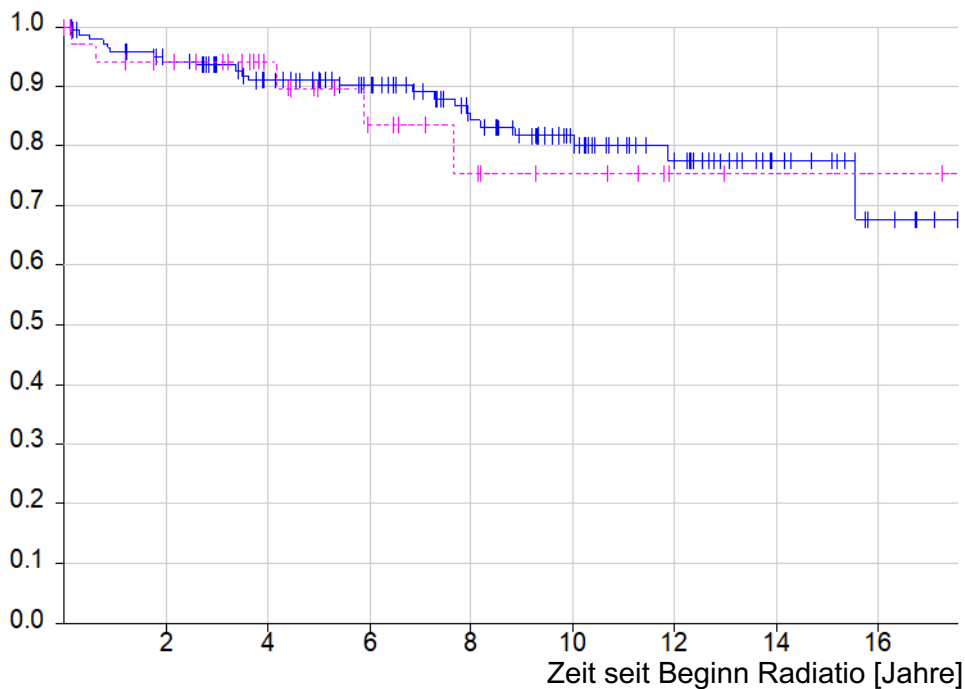


Abbildung 15. Strikturfrees Überleben nach Indikation zur Radiotherapie. Kaplan-Meier Kurve. — = Patienten mit ART (n = 144), - - - = Patienten mit SRT (n = 35). Senkrechte Striche = Patienten, die ohne VUAS aus dem Follow-up ausgeschieden sind.

Tabelle 41. Strikurfrees Überleben aller Patienten sowie nach Indikation zur Radiatio

	Indikation für Radiatio					
	alle		ART		SRT	
	n = 179		n = 144		n = 35	
Zeit [Jahre]	n	Rate	n	Rate	n	Rate
0	179	100	144	100	35	100
2	156	94,2	126	94,2	30	94,1
5	115	90,8	99	91	16	89,6
10	55	80,7	49	81,6	6	75,3

p = 0,71 im log-rank-Test.

9 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde ein am Klinikum Fulda behandeltes Kollektiv von 180 PCa-Patienten untersucht. Diese Patienten wiesen nach RPE allesamt einen negativen Lymphknotenstatus (pN0) auf und erhielten in den Jahren 2004-2018 bei vorliegender R1-Situation und/oder kapselüberschreitendem Tumorbefund (\geq pT3) nach RPE eine Radiatio der Prostatologe. Onkologische Langzeitergebnisse und Nebenwirkungen wurden bei einer langen Nachbeobachtungszeit von median 8,3 Jahren (0,1-17,6 Jahre) ausgewertet. Hierbei wurden Patienten mit und ohne PSA-Persistenz ($> 0,1$ ng/ml) nach RPE als Salvage-Radiotherapie (SRT) - Gruppe und adjuvante Radiotherapie (ART) - Gruppe verglichen.

In dieser Diskussion werden unter anderem drei relevante randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zum Thema „ART vs. „wait and see“-Strategie“ (ARO [74–76], EORTC [7, 8], SWOG [67, 69, 70]) sowie drei bedeutsame RCT zum Thema „ART vs. frühe SRT bei PSA-Rezidiv“ (GETUG-AFU 17 [62], RADICALS-RT [50, 51], RAVES [36]) herangezogen und mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit verglichen.

Die Einschlusskriterien zuvor aufgeführter RCT sind ähnlich, jedoch nicht identisch. Gefordert wurde in der Regel der Befund eines lokal fortgeschrittenen PCa (\geq pT3), wobei zusätzlich eine R1-Situation vorliegen konnte oder musste und manche RCT pT4-Tumore ausschlossen [7, 36, 51, 62, 69, 76]. Lokal begrenzte PCa wurden in mehreren RCT eingeschlossen, wenn zusätzlich ein R1-Befund oder, wie in der RADICALS-RT-Studie definiert, bestimmte Risikofaktoren (Gleason-Score ≥ 7 , präoperativer PSA-Wert ≥ 10 ng/ml) vorlagen [7, 36, 51, 69]. Mit Ausnahme der RADICALS-RT-Studie wurden in oben genannten RCT Patienten mit pN1-Befund ausgeschlossen [7, 36, 51, 62, 69, 76]. 5 % der Patienten der RADICALS-RT-Studie wiesen ein pN1-Befund auf [51].

Essenziell für die Diskussion oben genannter RCT ist das jeweilige Vorgehen in Bezug auf eine bestehende PSA-Persistenz nach RPE und deren Definition. ARO-, GETUG-AFU 17-, RADICALS-RT- und RAVES-Studie forderten das Erreichen eines definierten PSA-Nullbereichs nach RPE, wobei dieser entweder als $\leq 0,1$ ng/ml oder $\leq 0,2$ ng/ml definiert wurde [36, 51, 62, 76]. In der EORTC- und SWOG-Studie stellte eine PSA-Persistenz kein Ausschlusskriterium dar [7, 69]. Lediglich 69,5 % der Patienten der EORTC-Studie und 66,2 % der Patienten der SWOG-Studie erreichten einen PSA-Nullbereich von $\leq 0,2$ ng/ml, wobei in der SWOG-Studie nur bei 88,5 % des Gesamtkollektivs PSA-Werte zur Verfügung standen [7, 69]. Wiegel et al. werteten im Rahmen der ARO-Studie die Ergebnisse der Patienten mit PSA-Persistenz in einer separaten Publikation aus [75]. Auch für die SWOG-Studie liegt eine solche Auswertung vor [67].

9.1 BCR-freies Überleben

Das BCR-freie 2-, 5- und 10-Jahres Überleben der Patienten mit ART betrug in unserem Patientenkollektiv jeweils 96,4 %, 85,8 % und 75,7 %. Nach Abschluss der SRT zeigten 18 von 34 Patienten (52,9 %) eine PSA-Vollremission. Bei acht dieser Patienten kam es hiernach zum BCR, sodass es bei einem so kleinen Patientenkollektiv nicht sinnvoll gewesen wäre eine Kaplan-Meier Kurve für das BCR-freie Überleben der SRT-Gruppe zu erstellen.

In der ARO-, EORTC- und SWOG-Studie lagen die biochemisch progressions- bzw. rezidivfreien Überlebensraten der ART-Gruppe nach 5 Jahren zwischen 72 % und 74 % sowie nach 10 Jahren zwischen 53 % und 60 % [7, 8, 69, 74, 76]. In der GETUG-AFU 17-Studie wurde vom ereignisfreien Überleben berichtet, welches in der ART-Gruppe nach 5 Jahren bei 92 % lag [62]. Das 5-Jahres biochemisch progressionsfreie Überleben für die ART-Gruppe betrug in der RADICALS-RT-Studie 85 % [51]. Die PSA-Grenzwerte für biochemische Progression bzw. BCR unterschieden sich in den aufgeführten Studien nur marginal (Detektionsgrenze; $> 0,2$ ng/ml oder $\geq 0,4$ ng/ml) [7, 51, 62, 69, 76], sodass ein größerer Einfluss auf die Ergebnisdifferenz der Studien hierdurch unwahrscheinlich erscheint. Die in unserer Arbeit berichteten BCR-freien Überlebensraten für Patienten mit ART liegen im Bereich zwischen den Raten der oben genannten RCT.

In der ARO-Studie wurden die Ergebnisse der Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE gesondert analysiert [75]. Bei lediglich 15 % der Patienten mit hierzu vorliegenden Daten fiel der PSA-Wert nach SRT unter die Nachweisgrenze [75]. Verglichen mit den Werten unserer Arbeit sind dies deutlich weniger Patienten. Das BCR-freie Überleben für Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE wurde in der ARO-Studie nicht analysiert [75]. Die Daten der SWOG-Studie wurden ebenso in Bezug auf eine vorliegende PSA-Persistenz nach RPE ausgewertet [67]. Hier zeigte sich in der Radiotherapiegruppe bei Patienten mit einer PSA-Persistenz $> 0,2$ ng/ml sowie $\leq 1,0$ ng/ml ein 5- und 10-Jahres BCR-freies Überleben von 34 % und 27 % [67]. Patienten mit einer PSA-Persistenz $> 1,0$ ng/ml wiesen ein BCR-freies 5-Jahresüberleben von 0 % auf [67]. In unserer Arbeit blieben 29,4 % der Patienten mit SRT BCR-frei.

Alle Patienten der GETUG-AFU 17-Studie erhielten eine adjuvante AHT über sechs Monate [62]. In der RADICALS-RT-Studie war der Einsatz einer adjuvanten AHT bis zu max. zwei Jahre möglich [51]. In ARO-, EORTC-, SWOG- Studie war keine adjuvante AHT vorgesehen [7, 69, 76]. In der vorliegenden Arbeit erhielten 17,2 % der Patienten für max. drei Jahre eine adjuvante AHT. Der Einsatz einer adjuvanten AHT in den erwähnten Studien könnte zu einer Verbesserung des BCR-freien Überlebens geführt haben und somit abweichende Ergebnisse erklären.

9.2 Metastasenfreies Überleben

In unserer Arbeit zeigte sich ein signifikant schlechteres metastasenfreies Überleben für Patienten mit PSA-Persistenz im Vergleich zu Patienten ohne PSA-Persistenz nach RPE. So lag das metastasenfreie 2-, 5- und 10-Jahres Überleben von Patienten mit SRT vs. ART bei jeweils 91 %, 64,3 % und 36,4 % vs. 99,3 %, 98,5 % und 87,1 %.

Das metastasenfreie 10-Jahres Überleben für Patienten mit ART betrug in der EORTC-Studie 76,5 % und in der SWOG-Studie 71 % [8, 70]. In diesen RCT fanden sich in der ART-Gruppe auch Patienten mit PSA-Persistenz [8, 70]. Dies könnte die im Vergleich zu unserer Arbeit entsprechend geringer ausfallenden metastasenfreien Überlebensraten erklären.

In der ARO-Studie zeigte sich mit 67 % ein signifikant schlechteres metastasenfreies 10-Jahres Überleben bei Patienten mit SRT bei PSA-Persistenz verglichen mit einer Rate von 83 % bei Patienten ohne PSA-Persistenz die in die ART- oder „wait and see“-Gruppe randomisiert wurden [75]. Die hier berichtete metastasenfreie Überlebensrate der Patienten mit PSA-Persistenz stimmt mit der unserer Arbeit gut überein, während die vergleichsweise schlechtere Überlebensrate der Patienten ohne PSA-Persistenz in der ARO-Studie mit dem Einbezug der „wait and see“-Gruppe zusammenhängen könnte.

In den 2020 publizierten Ergebnissen der GETUG-AFU 17- und RADICALS-RT-Studie waren die Daten für das metastasenfreie Überleben noch nicht reif [51, 62]. In den finalen Ergebnissen der RADICALS-RT-Studie betrug die Freiheit von Fernmetastasen nach 10 Jahren in der ART-Gruppe 93 % [50]. Diese Rate liegt in etwa in dem Bereich des von uns erhobenen metastasenfreien 10-Jahres Überleben der ART-Gruppe.

In der RAVES-Studie wurde die Freiheit von lokoregionärer oder ferner Progression nach 5 und 8 Jahren in der ART-Gruppe mit 96 % und 91 % angegeben [36]. Durch die hier miteinbezogene lokoregionäre Progression ist ein Ergebnisvergleich erschwert.

Preisser et al. konnten in einer retrospektiven Studie für Patienten mit PSA-Persistenz ($\geq 0,1$ ng/ml) nach RPE ein signifikant schlechteres metastasenfreies 15-Jahres Überleben von 53 % verglichen mit einer Rate von 93,2 % bei Patienten ohne PSA-Persistenz nachweisen [57]. Obwohl die metastasenfreien Überlebensraten in dieser Studie nach 15 Jahren höher waren als die in unserer Arbeit berichteten metastasenfreien Überlebensraten nach 10 Jahren, konnte ebenso ein signifikant schlechterer Verlauf für Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE gezeigt werden.

In der Literatur wird der Knochen als die mit Abstand häufigste Metastasenlokalisierung des PCa gefolgt von extraregionären Lymphknoten beschrieben [22]. Analog zu dieser Beobachtung waren in unserer Arbeit ossäre Metastasen mit 10 % am häufigsten und extraregionäre Lymphknotenmetastasen mit 5,6 % am zweithäufigsten vertreten.

9.3 Karzinomspezifisches Überleben und Gesamtüberleben

Patienten mit PSA-Persistenz wiesen im Vergleich zu Patienten ohne PSA-Persistenz nach RPE in der vorliegenden Arbeit ein signifikant schlechteres karzinomspezifisches Überleben sowie Gesamtüberleben auf. So betrug das karzinomspezifische 2-, 5- und 10-Jahres Überleben von Patienten mit SRT vs. ART jeweils 100 %, 92,7 % und 68,5 % vs. 100 %, 100 % und 97,6 %. Das 2-, 5- und 10-Jahres Gesamtüberleben von Patienten mit SRT vs. ART lag bei jeweils 100 %, 83,7 % und 61,8 % vs. 97,9 %, 94 % und 84 %. Patienten mit ART verstarben vorwiegend an einer anderen Ursache als dem PCa (87,9 %), während die Todesursache für Patienten mit SRT überwiegend dem PCa zuzuschreiben war (70 %).

Eine PSA-Persistenz nach RPE stellte in der ARO-Studie einen negativen Prädiktor für das Gesamtüberleben dar [75]. So betrug das 10-Jahres Gesamtüberleben für Patienten mit SRT bei PSA-Persistenz 68 %, während Patienten ohne PSA-Persistenz in der ART-Gruppe mit 83 % eine signifikant höhere Gesamtüberlebensrate aufwiesen [75]. Diese Ergebnisse stimmen mit den Raten unserer Arbeit sehr gut überein.

Das Gesamtüberleben der Patienten mit ART betrug in der EORTC- und SWOG-Studie nach 10-Jahren 76,9 % sowie 74 % [8, 70]. In diesen RCT fanden sich in der ART-Gruppe auch Patienten mit PSA-Persistenz [8, 70]. Dies könnte, analog zum metastasenfrem Überleben (s. Kapitel 9.2), eine Erklärung für die im Vergleich zu unserer Arbeit geringeren Gesamtüberlebensraten darstellen.

In der GETUG-AFU 17- und RAVES-Studie lag das 5-Jahres Gesamtüberleben in der ART-Gruppe bei 96 % sowie 99 % [36, 62]. In der RADICALS-RT-Studie betrug das Gesamtüberleben in der ART-Gruppe nach 10 Jahren 88 % [50]. Die berichteten Gesamtüberlebensraten der drei zuletzt genannten RCT entsprechen in etwa denen unserer Arbeit, wobei die Raten der RCT etwas höher liegen.

Ergebnisse für das karzinomspezifische Überleben wurden in keiner der zuvor genannten RCT angegeben [8, 36, 50, 62, 70, 75]. In der EORTC-Studie lag die kumulative PCa-spezifische Mortalität nach 10 Jahren bei Patienten mit ART bei 3,9 % [8]. Diese Daten sind mit einem 10-Jahres karzinomspezifischem Überleben von 97,6 % für Patienten mit ART in unserer Arbeit gut vereinbar.

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Ploussard et al. wurden für Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE 10-Jahres Überlebensraten von 75 %-88 % für das karzinomspezifische Überleben sowie 63 %-68 % für das Gesamtüberleben beschrieben [55]. Während das karzinomspezifische Überleben bei Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE in unserer Arbeit geringer ausfiel, sind die von Ploussard et al. berichteten Gesamtüberlebensraten jedoch vergleichbar mit unseren Ergebnissen.

9.4 Onkologische Ergebnisse und PSA-Persistenz

Im Vergleich zu Patienten ohne PSA-Persistenz nach RPE und ART zeigten Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE und SRT in der vorliegenden Arbeit ungünstigere onkologische Langzeitergebnisse mit einem signifikant schlechteren metastasenfreien Überleben, karzinomspezifischen Überleben und Gesamtüberleben.

In der ARO-Studie wiesen Patienten mit PSA-Persistenz verglichen mit Patienten ohne PSA-Persistenz nach RPE ein signifikant schlechteres metastasenfreies Überleben sowie Gesamtüberleben auf [75]. In verschiedenen systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen konnten Wu et al., Kimura et al. sowie Ploussard et al. darlegen, dass die PSA-Persistenz nach RPE mit signifikant schlechteren onkologischen Ergebnissen vergesellschaftet ist [35, 55, 78]. Hier bestätigt die Literatur unsere Beobachtungen.

Patienten mit PSA-Persistenz zeigten im Rahmen der ARO-Studie mehr oder höhergradigere Risikofaktoren mit Assoziation zu einem ungünstigerem Krankheitsverlauf als Patienten ohne PSA-Persistenz nach RPE [75]. So war die PSA-Persistenz nach RPE mit einem signifikant höheren präoperativen PSA-Wert, fortgeschrittenerem Tumorstadium, höherem Gleason-Score und höherer Rate an positiven Schnitträndern assoziiert [75]. Verschiedene systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen sowie retrospektive Studien kommen zu vergleichbaren Ergebnissen [46, 49, 55, 57, 78].

In der vorliegenden Arbeit wiesen Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE ebenfalls signifikant höhere präoperative PSA-Werte und ungünstigere Gleason-Scores auf. Im Gegensatz zu den erwähnten Studien fand sich in unserer Arbeit jedoch kein signifikanter Unterschied bzgl. pathologischem Tumorstadium und Resektionsstatus. Ein ungünstigeres Risikoprofil bei Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE könnte mit schlechteren onkologischen Ergebnissen dieser Patientengruppe in Verbindung stehen.

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt für die SRT eine Gesamtdosis von mind. 66 Gy [40]. In unserer Arbeit erhielten lediglich 34,3 % der Patienten mit SRT die in der Leitlinie empfohlene Mindestgesamtdosis. Eine unzureichende Gesamtdosis der SRT könnte in unserer Arbeit zu schlechteren onkologischen Ergebnissen dieser Patientengruppe beigetragen haben. In der ARO-Studie erhielten Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE zwar eine SRT mit einer Gesamtdosis von 66 Gy, zeigten aber trotzdem signifikant schlechtere onkologische Ergebnisse als Patienten ohne PSA-Persistenz [75]. Dies spricht gegen einen wesentlichen Einfluss einer zu geringen Gesamtdosis der SRT auf den signifikanten Unterschied der onkologischen Ergebnisse der ART- und SRT-Gruppe in unserer Arbeit.

Meijer et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE mittels PSMA-PET/CT [45]. Bei 67 % der Patienten lagen bereits PSMA-positive Läsionen vor, wobei 59 % der Patienten Läsionen außerhalb der Prostataloge und 26 % Fernmetastasen zeigten [45]. Bei 51 % der Patienten lag nach RPE bereits ein pN1-Status vor [45]. Patienten unseres Kollektivs wiesen nach RPE ausschließlich einen pN0-Status auf. Die schlechteren onkologischen Ergebnisse bei Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE in unserer Arbeit könnten dennoch einer unerkannten Metastasierung zum Zeitpunkt der RPE oder Radiatio geschuldet sein.

Das Wirkprinzip der Radiatio der Prostataloge beruht auf der Zerstörung von residualen PCa-Zellen im operativen Wundbett [73]. Laut einer Übersichtsarbeit von Latorzeff et al. scheint die SRT die Rate an BCR-freiem Überleben, metastasenfremem Überleben sowie karzinomspezifischem Überleben bei Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach RPE zu verbessern [39]. Die Identifikation von Fernmetastasen ohne Nachweis einer lokalen Tumorpersistenz in der Prostataloge könnte jedoch eine Kontraindikation für eine SRT bei PSA-Persistenz nach RPE darstellen [55]. Laut Meijer et al. könnte das PSMA-PET/CT bei Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE zur Identifikation von Patienten beitragen, die nicht von einer lokalen Salvage-Therapie profitieren [45]. In unserer Arbeit erfolgte kein PSMA-PET/CT vor Radiatio. Der Einsatz einer solchen Diagnostik hätte möglicherweise zu einer Optimierung der Behandlungsstrategie im Falle einer bereits vorliegenden Metastasierung führen können.

Abschließend ist anzumerken, dass die Vergleichbarkeit der onkologischen Ergebnisse unserer Arbeit mit denen der im Rahmen der Diskussion aufgeführten RCT möglicherweise durch einen unterschiedlichen Beginn der Beobachtungszeit der Überlebensstatistik eingeschränkt sein könnte.

In den aufgeführten RCT begann die Beobachtung mit dem Zeitpunkt der Randomisierung, welche innerhalb eines max. 6-monatigen Zeitraums zwischen RPE und Beginn der Radiatio erfolgte [7, 36, 51, 62, 69, 76].

In der vorliegenden Arbeit wurde der Beginn der Radiatio als Startpunkt der Beobachtungszeit gewählt. Eine Randomisierung fand aufgrund des retrospektiven Designs unserer Arbeit nicht statt. Durch die Wahl des Beginns der Radiatio als Startpunkt der Beobachtungszeit entsprach dieser in etwa dem der RCT.

Die mediane Zeit von RPE bis zu Beginn der Radiatio lag in unserer Arbeit bei drei Monaten. Die Wahl der RPE als Startpunkt der Beobachtungszeit hätte somit vermutlich zu einer Verschiebung der Kaplan-Meier-Kurve um ca. drei Monate geführt. Ein größerer Einfluss der unterschiedlichen Beobachtungsstartpunkte von RCT und unserer Arbeit auf die Vergleichbarkeit der berichteten Überlebensraten erscheint unwahrscheinlich.

9.5 Urogenitale und gastrointestinale Akut- und Spättoxizität

Üblicherweise werden strahlenbedingte Nebenwirkungen \geq Grad 3 nach RTOG in der Literatur als Majortoxizitäten berichtet [15]. In dieser Arbeit traten bei 3,3 % der Patienten urogenitale Akuttoxizitäten \geq Grad 3 auf. Gastrointestinale Akuttoxizitäten \geq Grad 3 wurden nicht beobachtet. Spättoxizitäten \geq Grad 3 wurden bei 5 % des Gesamtkollektivs festgestellt, wobei sich diese auf 4,4 % urogenitale und 0,6 % gastrointestinale Spättoxizitäten aufteilten. In der Auswertung der Toxizitäten zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit ART und Patienten mit SRT.

In der ARO-Studie wurden Spättoxizitäten \geq Grad 3 nach RTOG bei 0,3 % der Patienten mit ART beobachtet und waren ausschließlich einer urogenitalen Ursache zuzuordnen [76]. Toxizitäten \geq Grad 4 traten in der Studie nicht auf [76]. Die separat ausgewerteten Ergebnisse für Patienten mit PSA-Persistenz erbrachten eine Spättoxizitätsrate \geq Grad 3 von 7 %, welche ausschließlich urogenital bedingt war [75]. Es zeigten sich keine Akuttoxizitäten \geq Grad 3 bei Patienten mit PSA-Persistenz [75].

In der EORTC-Studie traten bei 457 Patienten mit ART insgesamt 48 Episoden einer Akuttoxizität \geq Grad 3 nach WHO auf [7]. Die kumulative 10-Jahresinzidenz von Spättoxizitäten \geq Grad 3 nach RTOG in der ART-Gruppe wurde mit 5,3 % angegeben, wobei sich diese lediglich aus Spättoxizitäten Grad 3 zusammensetzte [8].

Eine Einteilung der Toxizitäten mittels Klassifikationssystem fand in der SWOG-Studie nicht statt [69]. Hier traten rektale Komplikationen wie Proktitis oder rektale Blutungen in der ART-Gruppe in 3,3 % der Fälle auf [69]. Verminderte Stuhlkonsistenz und Stuhldrang wurden nach sechs Wochen in 47 % der Fälle in der ART-Gruppe und in 5 % der Fälle in der „wait and see“-Gruppe erfasst, wobei sich nach zwei Jahren kein großer Unterschied zur „wait and see“-Gruppe mehr zeigte [70]. Zudem wurde von einer häufigeren Miktionsfrequenz bei Patienten der ART-Gruppe berichtet [70].

Patienten mit ART wiesen in der GETUG-AFU 17-Studie in 3 % der Fälle Akuttoxizitäten \geq Grad 3 nach CTCAE-Kriterien auf [62]. Darüber hinaus wurde eine Rate von 6 % an urogenitalen und 4 % an gastrointestinalen Spättoxizitäten \geq Grad 3 berichtet [62].

In der RADICALS-RT-Studie wurden früh oder spät auftretende Diarrhoe, Proktitis und Zystitis \geq Grad 3 nach RTOG in jeweils ca. 1 % der Fälle in der ART-Gruppe beobachtet [51]. Das frühe Auftreten einer Hämaturie \geq Grad 3 wurde bei 3 % und das späte Auftreten bei 4 % der Patienten der ART-Gruppe beschrieben [51].

Die in der RAVES-Studie erhobenen Toxizitäten wurden nach CTCAE-Kriterien klassifiziert [36]. Die Rate an urogenitalen sowie gastrointestinalen Toxizitäten \geq Grad 2 in der ART-Gruppe wurde mit 70 % sowie 14 % angegeben [36]. Hierbei ist zu beachten, dass Toxizitäten \geq Grad 2 und nicht \geq Grad 3 zusammengefasst wurden.

Ein Vergleich der in unserer Arbeit berichteten Toxizitäten mit denen in oben aufgeführten RCT wird durch die Verwendung unterschiedlicher Klassifikationssysteme erschwert. Da die Dokumentation der Akuttoxizitäten in der radioonkologischen Nachsorge am Klinikum Fulda nach RTOG-Klassifikation erfolgte, wurde diese auch in der vorliegenden Arbeit verwendet. Trotz der erschwerten Vergleichbarkeit der Studien lassen die berichteten Toxizitätsraten \geq Grad 3 keine großen Differenzen erkennen und liegen überwiegend im unteren einstelligen Prozentbereich.

Abweichende Ergebnisse der in den Studien beschriebenen Toxizitätsraten könnten durch die Verwendung unterschiedlicher Bestrahlungstechniken und Gesamtdosen erklärt werden. So kam in der EORTC- und SWOG-Studie eine ältere Bestrahlungstechnik mit 2D-Planung zum Einsatz [7, 69], während in der ARO-Studie die Radiatio 3D-konformal erfolgte [76]. In der GETUG-AFU 17-Studie wurde eine 3D-konformale Bestrahlungstechnik oder IMRT eingesetzt [62]. Eine 3D-konformale Bestrahlungstechnik, IMRT oder VMAT fand in der RAVES-Studie Verwendung [36]. In der Publikation der RADICALS-RT-Studie wurde die Bestrahlungstechnik nicht explizit beschrieben [51]. Die verabreichten Gesamtdosen in oben genannten RCT lagen zwischen 52,5 Gy und 66,6 Gy [7, 36, 51, 62, 69, 75, 76]. In unserer Arbeit erfolgte die Radiatio in 3D-konformaler Technik, als IMRT in „Step-and-Shoot“-Technik oder als VMAT mit geplanten Gesamtdosen von 59,4 Gy; 64,8 Gy, 66,6 Gy oder 70,2 Gy.

Laut Literatur scheinen IMRT und VMAT durch das Aussparen von Rektum und Blase eine signifikante Reduktion der Toxizitäten zu erreichen [9]. Borghetti et al. analysierten in einer retrospektiven Studie die Spättoxizität nach CTCAE-Klassifikation bei 258 Patienten nach ART oder SRT nach RPE [9]. Die Autoren konnten zeigen, dass der Einsatz von modernen Bestrahlungstechniken wie der VMAT zu einer signifikanten Reduktion der Spättoxizitäten führt [9]. So traten höhergradigere Toxizitäten Grad II-III von Rektum und Blase signifikant häufiger bei Patienten mit 3D-konformaler Bestrahlung im Vergleich zu denen mit VMAT auf [9].

Betrachtet man die in der vorliegenden Arbeit berichteten Gesamtraten an urogenitalen und gastrointestinalen Toxizitäten, so fällt auf, dass diese sich bzgl. der Akuttoxizitäten nicht wesentlich unterschieden (46,1 % urogenitale vs. 48,9 % gastrointestinale Akuttoxizitäten). Die Rate an gastrointestinalen Spättoxizitäten ist jedoch deutlich geringer als die der urogenitalen Spättoxizitäten (16,7 % urogenitale vs. 3,9 % gastrointestinale Spättoxizitäten). Verschiedene Autoren legen nahe, dass zwei bis drei Jahre nach Radiatio eine Stabilisierung der rektalen Toxizität auftritt [24]. Unsere Beobachtungen sind mit dieser Hypothese gut vereinbar.

9.6 Zystektomie

In der vorliegenden Arbeit erlebten sechs Patienten (3,3 %) nach Radiatio Spättoxizitäten, die eine Zystektomie indizierten. In der Mehrzahl wiesen diese Patienten eine Kombination verschiedener Spättoxizitäten auf, wobei vier Patienten eine Strahlenzystitis mit oder ohne Makrohämaturie, zwei Patienten eine radiogene Schrumpfblass, ein Patient eine vesikokutane Fistel und vier Patienten rezidivierende VUAS erlitten. Eine VUAS stellte nie den alleinigen Grund für eine Zystektomie dar.

Piazza et al. evaluierten in einer retrospektiven Studie die perioperativen Ergebnisse von 32 Patienten, die nach Radiotherapie eines PCa eine Spättoxizität Grad 4 nach RTOG-Klassifikation entwickelten und aufgrund dessen zystektomiert wurden [53]. Die Radiatio erfolgte als ART (28 %), SRT (28 %) oder primäre Radiatio (44 %) [53]. Die Mehrheit der Patienten (91 %) wurde aufgrund einer hämorrhagischen Strahlenzystitis zystektomiert [53]. In 6 % der Fälle stellte eine radiogene Schrumpfblass und in 3 % der Fälle eine Urinfistel die Indikation zur Zystektomie dar [53]. 97 % der Patienten erhielten als Harnableitung ein Ileumconduit [53]. Sowohl die Indikationen für eine Zystektomie als auch die überwiegend gewählte Form der Harnableitung ähneln denen unserer Arbeit.

In einer retrospektiven Single-Center-Studie analysierten Sanguedolce et al. eine Kohorte von 1421 Patienten, die eine ART, SRT oder primäre Radiatio aufgrund eines PCa erhalten hatten [61]. Eine strahleninduzierte hämorrhagische Zystitis konnte bei 5,6 % der Patienten diagnostiziert werden und trat durchschnittlich 3,7 Jahre nach Radiatio auf [61]. Bei fünf Patienten mit strahleninduzierter hämorrhagischer Zystitis erfolgte eine Zystektomie als Ultima Ratio zumeist aufgrund einer ausgeprägten Hämaturie mit frustranter konservativer Therapie [61]. Die von den Autoren beschriebene Zystektomiequote des Gesamtkollektivs von 0,3 % [61] ist deutlich geringer als die Rate von 3,3 % in der vorliegenden Arbeit. Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass Sanguedolce et al. als Zystektomieindikation lediglich die strahleninduzierte hämorrhagische Zystitis evaluierten [61].

Linder et al. analysierten in einer retrospektiven Studie die Daten von 21 Patienten, welche bei therapierefraktärer hämorrhagischer Zystitis eine Zystektomie erhielten [43]. Eine vorherige Bestrahlung des Beckens stellte in 95 % die Ätiologie der hämorrhagischen Zystitis dar, wobei alle Männer (81 %) zuvor eine Radiatio aufgrund eines PCa erhalten hatten und die Mehrheit der Frauen aufgrund von gynäkologischen Tumoren bestrahlt worden waren [43]. Die mediane Zeit von Radiatio bis zur Zystektomie betrug 7,5 Jahre [43]. Dies spiegelt die in unserer Arbeit erhobene mediane Latenzzeit von 8,6 Jahren gut wider. Linder et al. beschrieben zudem, dass bei den meisten Patienten (86 %) ein Ileumconduit als Form der Harnableitung gewählt wurde [43], was in etwa der Rate von 83 % in der vorliegenden Arbeit entspricht.

9.7 Vesikourethrale Anastomosenstrikturen

16,1 % aller Patienten unseres Kollektivs entwickelten VUAS die eine Therapie im Sinne einer TUR-A erforderlich machten. Von diesen Patienten zeigten wiederum 27,5 % ein, zwei oder drei Rezidive der VUAS.

In der SWOG-Studie betrug die Rate an urethralen Strikturen in der ART-Gruppe 17,8 % [69], während in der ARO-Studie eine deutlich geringere Rate von 3 % beschrieben wird [74]. Urethrale Strikturen Grad 3-4 nach RTOG traten in der RADICALS-RT-Studie bei Patienten mit ART innerhalb von zwei Jahren in 6 % der Fälle und nach mehr als zwei Jahren in 4 % der Fälle auf [51].

Den Differenzen der berichteten Ergebnisse könnten, wie zuvor in Kapitel 9.5 beschrieben, die Verwendung unterschiedlicher Bestrahlungstechniken, Gesamtdosen der Radiatio oder Klassifikationen der Toxizitäten zugrunde liegen. Auch die Tatsache, dass in oben genannten RCT von urethralen Strikturen berichtet wird, während in der vorliegenden Arbeit speziell das Vorliegen von VUAS erhoben wurden, könnte abweichende Ergebnisse erklären.

In der vorliegenden Studie trat bei einem Patienten eine VUAS bereits vor Radiatio auf, was bestätigt, dass das Auftreten von VUAS nicht zwingend radiogen bedingt sein muss. Es stellt sich jedoch die Frage, ob das Risiko für eine VUAS nach RPE durch eine Radiatio der Prostataloge erhöht wird.

So wird in der SWOG-Studie eine signifikant höhere Rate an urethralen Strikturen in der ART-Gruppe (17,8 %) verglichen mit der „wait and see“-Gruppe (9,5 %) beschrieben [69]. Auch Jarosek et al. konnten im Rahmen einer Matched-Kohortenanalyse zeigen, dass die ART nach RPE das Risiko einer urethralen Striktur oder Blasenhalstenose signifikant erhöht [33].

Britton et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 17.904 Männer nach RPE von welchen 4,8 % eine VUAS entwickelten [10]. Hierbei stellte die ART einen Risikofaktor für VUAS dar [10]. Zudem wiesen Patienten mit ART ein Risiko für ein spätes Auftreten der VUAS mehr als ein Jahr nach RPE auf [10]. Der Erfolg einer TUR-A war bei einer hohen Rate an Re-Operationen von 34 % nach einem Jahr und 42 % nach fünf Jahren begrenzt [10]. Die von Britton et al. beschriebenen hohen Rezidivraten und das späte Auftreten der VUAS zeigen sich auch in unserer Arbeit.

Laut Literatur treten die meisten VUAS nach alleiniger RPE innerhalb von zwei Jahren auf, während sich postradiogene VUAS erst längere Zeit nach Therapie entwickeln [27]. Bei Patienten unseres Kollektivs wurden auch noch weit über zwei Jahre nach Radiatio VUAS diagnostiziert. Dies spiegelt sich in strikturfreien 2-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten von 94,2 %, 90,8 % und 80,7 % wider und spricht dafür, dass ein größerer Anteil der von uns berichteten VUAS radiogen bedingt sein könnten.

9.8 Limitationen der Arbeit

Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist durch das retrospektive, monozentrische Design zwangsläufig limitiert. Einer der Gründe hierfür ist das Ausscheiden von Patienten bei der Nachverfolgung.

So fehlten bei 16 % des Gesamtkollektivs Angaben zum PSA-Wert vor Radiatio. In diesen Fällen wurde im Arztbrief die Indikation der Radiatio als adjuvant angegeben, weshalb angenommen wurde, dass diese Patienten vor Radiatio keine PSA-Persistenz aufwiesen. Sie wurden somit zur ART-Gruppe gezählt.

Um zu evaluieren, ob sich Patienten der ART-Gruppe mit oder ohne vorliegendem PSA-Wert vor Radiatio bezüglich der onkologischen Ergebnisse unterscheiden, wurden diese Patientengruppen im Rahmen der statistischen Datenauswertung ebenfalls gegenübergestellt.

Für sämtliche untersuchten onkologischen Endpunkte konnte hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit nachgewiesenem Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs und Patienten mit fehlender Angabe zum PSA-Wert vor Radiatio gezeigt werden.

Dies spricht dafür, dass Patienten ohne vorliegenden PSA-Wert vor Radiatio, wie zu Beginn angenommen, den definierten PSA-Nullbereich erreichten und daher zur ART-Gruppe gezählt werden durften.

Die korrekte Zuordnung der Patienten zur Gruppe der ART und SRT könnte jedoch auch durch den Einsatz einer adjuvanten AHT beeinflusst worden sein, welche bei insgesamt 17 % der Patienten erfolgte. Wurde die AHT bereits vor Radiatio begonnen, könnte ein zuvor persistierender PSA-Wert medikamentös bedingt in den Nullbereich gedrückt und entsprechende Patienten fälschlicherweise der ART-Gruppe zugeordnet worden sein.

Letztendlich lässt sich eine Durchmischung von Patienten mit und ohne PSA-Persistenz in der ART-Gruppe nicht gänzlich ausschließen. Dennoch stimmen unsere Ergebnisse in großen Teilen mit den Ergebnissen der genannten prospektiven randomisierten Studien überein.

9.9 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die in der Literatur beschriebenen schlechteren onkologische Langzeitergebnisse für Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE und SRT verglichen mit Patienten ohne PSA-Persistenz nach RPE und ART.

Die Inzidenz der PSA-Persistenz nach RPE beträgt ca. 11 % [78]. Dementsprechend ist die PSA-Persistenz nach RPE für den klinischen Alltag durchaus relevant. Aufgrund der Konsequenzen in Bezug auf onkologische Ergebnisse, Diagnostik und Therapie sollte der PSA-Persistenz nach RPE besondere Beachtung geschenkt und der PSA-Nadir in der Tumornachsorge unbedingt erhoben werden.

Die SRT scheint für Patienten mit PSA-Persistenz eine Heilungschance zu bieten. Bei Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE stellt die PSMA-PET/CT zur Differenzierung eines Residualtumors der Prostataloge von pelvinen Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen zurzeit die geeignetste Bildgebung dar [63]. Bei Vorliegen einer PSA-Persistenz nach RPE könnte daher die weitere Diagnostik mittels PSMA-PET/CT erwogen werden, um Patienten in solchen Fällen eine adäquate Therapiemodalität anbieten zu können.

Die optimale Therapiestrategie für Patienten mit PSA-Persistenz ist noch nicht definitiv geklärt. Bislang liegen lediglich retrospektive Studien zu diesem Thema vor. RCT zu Diagnostik und Therapie bei PSA-Persistenz nach RPE wären wünschenswert.

Bei Patienten ohne PSA-Persistenz nach RPE erscheint es in Anbetracht der Ergebnisse der GETUG-AFU 17-, RADICALS-RT- und RAVES-Studie, welche keinen Vorteil bzgl. der onkologischen Ergebnisse für die ART verglichen mit der frühen SRT feststellten konnten [36, 50, 51, 62], sinnvoll die Indikation zur ART zurückhaltend zu stellen.

Die Radiatio der Prostataloge nach RPE zeigte in der vorliegenden Arbeit eine Gesamtrate an Akut- bzw. Spättoxizitäten \geq Grad 3 von 3,3 % bzw. 5 %. Die Ergebnisse der Literatur werden hierbei weitgehend bestätigt. Die Rate der Spättoxizitäten scheint auf den ersten Blick akzeptabel. Betrachtet man jedoch die hieraus resultierende gravierende Folge einer erforderlichen Zystektomie in 3,3 % des Gesamtkollektivs, so sollte dieser vermeintlich geringen Rate an Spättoxizitäten eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Zudem konnte in der vorliegenden Arbeit eine 10-Jahres Gesamtüberlebensrate von 80,5 % aufgezeigt werden, wodurch ein Großteil der Patienten das Risiko hat mögliche Spätfolgen der Radiatio auch tatsächlich zu erleben. Letztendlich sollte der Entschluss zur Radiatio daher nach reiflicher Abwägung fallen.

10 Zusammenfassung

Hintergrund: Patienten mit Prostatakarzinom (PCa) kann, bei entsprechend vorliegenden histopathologischen Risikofaktoren, nach radikaler Prostatektomie (RPE) die Radiatio der Prostataloge angeboten werden. Diese kann mit urogenitalen sowie gastrointestinalen Akut- und Spättoxizitäten verbunden sein. Definitionsgemäß erhalten Patienten ohne Persistenz des prostataspezifischen Antigens (PSA) nach RPE eine adjuvante Radiotherapie (ART), während die Radiatio bei Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE als Salvage-Radiotherapie (SRT) bezeichnet wird.

Fragestellung: Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation der onkologischen Langzeitergebnisse von PCa-Patienten nach RPE und anschließender Radiatio der Prostataloge als ART nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs nach RPE oder als SRT bei PSA-Persistenz nach RPE. Hierbei wurde der Einfluss der PSA-Persistenz nach RPE auf die onkologischen Langzeitergebnisse untersucht. Mögliche Nebenwirkungen der Radiatio wie urogenitale sowie gastrointestinale Akut- und Spättoxizität, toxizitätsbedingte Zystektomie und Auftreten von vesikourethralen Anastomosenstrikturen (VUAS) wurden analysiert. Abschließend erfolgte der Vergleich der Ergebnisse mit in der Literatur beschriebenen Studiendaten.

Material und Methoden: In dieser retrospektiven Arbeit wurden 261 am Klinikum Fulda behandelte PCa-Patienten identifiziert, die nach offener retropubischer RPE bei Vorliegen von positiven chirurgischen Schnitträndern (R1) und/oder eines kapselüberschreitenden PCa (\geq pT3) im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2018 eine Radiatio der Prostataloge erhielten. Patienten mit neoadjuvanter antihormoneller Therapie, histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen (pN1) oder nicht erfolgter pelviner Lymphadenektomie (pNx) wurden ausgeschlossen. In die Auswertung wurden somit 180 PCa-Patienten einbezogen und abhängig von einer bestehenden PSA-Persistenz nach RPE in ART- oder SRT-Gruppe eingeteilt. Hierbei galt ein PSA-Wert $> 0,1$ ng/ml vor Radiatio als PSA-Persistenz nach RPE. Die perkutane Radiatio erfolgte durch einen Linearbeschleuniger mit Photonenstrahlung in 3D-konformaler oder intensitätsmodulierter Technik mit einer geplanten Gesamtdosis von 59,4 Gray (Gy); 64,8 Gy; 66,6 Gy oder 70,2 Gy mit einer Fraktionierung von 1,8 Gy pro Tag an 5 Tagen pro Woche.

Ergebnisse: Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der RPE lag bei 65,8 Jahren (44,3-80 Jahre). Das untersuchte Gesamtkollektiv von 180 Patienten konnte mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,3 Jahren (0,1-17,6 Jahre) nachverfolgt

werden. Das biochemisch rezidivfreie 2-, 5- und 10-Jahres Überleben der Patienten mit ART betrug 96,4 %, 85,8 % und 75,7 %. Da nach Abschluss der SRT 47,1 % der Patienten weiterhin eine PSA-Persistenz oder -Progredienz mit einem PSA-Wert über dem definierten Grenzwert für ein biochemisches Rezidiv (BCR) aufwiesen, wurde das BCR-freie Überleben in der SRT-Gruppe nicht erhoben. Im Vergleich zu Patienten ohne PSA-Persistenz zeigten Patienten mit PSA-Persistenz nach RPE ungünstigere onkologische Langzeitergebnisse mit einem signifikant schlechteren metastasenfrem Überleben, karzinomspezifischen Überleben und Gesamtüberleben. So lag das metastasenfrem 2-, 5- und 10-Jahres Überleben von Patienten mit ART vs. SRT bei 99,3 %, 98,5 % und 87,1 % vs. 91 %, 64,3 % und 36,4 % ($p < 0,0000005$). Das karzinomspezifische 2-, 5- und 10-Jahres Überleben von Patienten mit ART vs. SRT betrug 100 %, 100 % und 97,6 % vs. 100 %, 92,7 % und 68,5 % ($p < 0,00000005$). Das 2-, 5- und 10-Jahres Gesamtüberleben von Patienten mit ART vs. SRT lag bei 97,9 %, 94 % und 84 % vs. 100 %, 83,7 % und 61,8 % ($p = 0,042$). Darüber hinaus wiesen Patienten mit PSA-Persistenz im Vergleich zu Patienten ohne PSA-Persistenz nach RPE signifikant höhere präoperative PSA-Werte und ungünstigere Gleason-Scores auf. Urogenitale und gastrointestinale Akut- bzw. Spättoxizitäten \geq Grad 3 wurden in insgesamt 3,3 % bzw. 5 % der Fälle beobachtet. Sechs Patienten (3,3 %) wurden aufgrund einer urogenitalen Spättoxizität zystektomiert. Bei 16,1 % der Patienten traten behandlungsbedürftige VUAS auf.

Schlussfolgerung: Die onkologischen Ergebnisse der ART sind exzellent. Bei PCa-Patienten mit RPE und nachfolgender Radiatio der Prostataloge ist eine PSA-Persistenz nach RPE mit signifikant schlechteren onkologischen Langzeitergebnissen vergesellschaftet. Darüber hinaus ist die Radiatio der Prostataloge nach RPE mit einer nicht zu vernachlässigenden Rate an Akut- und Spättoxizitäten assoziiert. Bei einer hohen Gesamtüberlebensrate hat ein Großteil der PCa-Patienten die Chance, mögliche Spätfolgen der Radiatio tatsächlich zu erleben, sodass der Einsatz dieser wohlüberlegt erfolgen sollte.

Summary

Background: The radiation of the prostate fossa can be offered to patients with prostate cancer (PCa) and appropriate histopathological risk factors after radical prostatectomy (RPE). This can be associated with genitourinary and gastrointestinal acute and late toxicities. By definition, patients without a persisting prostate-specific antigen (PSA) after RPE receive an adjuvant radiotherapy (ART), while radiation in patients with persisting PSA after RPE is called salvage radiotherapy (SRT).

Objectives: The aim of the present work was to evaluate the oncological long-term outcomes of PCa patients after RPE and subsequent radiation of the prostate fossa as ART after reaching the defined PSA zero range after RPE or as SRT if PSA persists after RPE. The influence of PSA persistence after RPE on long-term oncological outcomes was examined. Possible side effects of radiation such as genitourinary and gastrointestinal acute and late toxicity, toxicity-related cystectomy and occurrence of vesicourethral anastomotic strictures (VUAS) were analysed. Finally, the results were compared with data described in the literature.

Materials and Methods: In this retrospective work, 261 PCa patients, treated at the General Hospital Fulda, were identified, who underwent open retropubic RPE and thereafter received radiation of the prostate fossa in the presence of positive surgical margins (R1) and/or PCa extending beyond the capsule (\geq pT3) in the period from January 1st, 2004 to December 31st, 2018. Patients with neoadjuvant antihormonal therapy, histologically proven lymph node metastases (pN1) or no pelvic lymphadenectomy (pNx) were excluded. Ultimately, 180 PCa patients were included in the analysis and divided into ART- or SRT-group depending on existing PSA persistence after RPE. A PSA value > 0.1 ng/ml before radiation was considered as PSA persistence after RPE. Percutaneous radiation was carried out using linear accelerator with photon radiation using 3D-conformal- or intensity-modulated technology with a planned total dose of 59.4 Gray (Gy); 64.8 Gy; 66.6 Gy or 70.2 Gy with a fractionation of 1.8 Gy per day, 5 day per week.

Results: The median age of the patients at the time of RPE was 65.8 years (44.3-80 years). The total group of 180 patients examined was followed up with a median time of 8.3 years (0.1-17.6 years). The 2-, 5- and 10-year biochemical recurrence-free survival of Patients with ART was 96.4 %, 85.8 % and 75.7 %. Since 47.1 % of the patients in the SRT-group continued to have PSA persistence or progression with a PSA value above the defined cutoff for biochemical recurrence (BCR) after completion of SRT, BCR-free

survival was not analysed in the SRT-group. Compared to patients without PSA persistence, patients with PSA persistence after RPE showed worse long-term oncological outcomes with significantly worse metastasis-free survival, cancer-specific free survival and overall survival. The 2-, 5- and 10-year metastasis-free survival of patients with ART vs. SRT was 99.3 %, 98.5 % and 87.1 % vs. 91 %, 64.3 % and 36.4 % ($p < 0.0000005$). Cancer-specific 2-, 5- and 10-year survival of patients with ART vs. SRT was 100 %, 100 % and 97.6 % vs. 100 %, 92.7 % and 68.5 % ($p < 0.000000005$). The 2-, 5- and 10-year overall survival of Patients with ART vs. SRT was 97.9 %, 94 % and 84 % vs. 100 %, 83.7 % and 61.8 % ($p = 0.042$). In addition, patients with PSA persistence had significantly higher preoperative PSA values and less favourable Gleason scores compared to patients without PSA persistence after RPE. Genitourinary and gastrointestinal acute and late toxicities \geq grade 3 were observed in a total of 3.3 % and 5 % cases respectively. Six patients (3.3 %) underwent cystectomy due to genitourinary late toxicity. VUAS requiring treatment occurred in 16.1 % of patients.

Conclusion: The oncological results of ART are excellent. In patients with RPE and subsequent radiation of the prostate fossa, PSA persistence after RPE is related to significantly worse long-time oncological outcomes. In addition, radiation of the prostate fossa after RPE is associated with a non-negligible rate of acute and late toxicities. With a high overall survival rate, a majority of PCa patients have the chance to actually experience possible long-term effects of radiation. Therefore, its use should be carefully considered.

11 Literatur

1. Ahdoot M, Wilbur A R, Reese S E, Lebastchi A H, Mehralivand S, Gomella P T, Bloom J, Gurram S, Siddiqui M, Pinsky P, Parnes H, Linehan W M, Merino M, Choyke P L, Shih J H, Turkbey B, Wood B J, Pinto P A (2020) MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *The New England journal of medicine* 382: 917–928.
2. Amling C L, Bergstralh E J, Blute M L, Slezak J M, Zincke H (2001) Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *Journal of Urology* 165: 1146–1151.
3. Artibani W, Porcaro A B, Marco V de, Cerruto M A, Siracusano S (2018) Management of Biochemical Recurrence after Primary Curative Treatment for Prostate Cancer: A Review. *Urologia internationalis* 100: 251–262.
4. Bartkowiak D, Siegmann A, Böhmer D, Budach V, Wiegel T (2019) The impact of prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy on the efficacy of salvage radiotherapy in patients with primary N0 prostate cancer. *BJU international* 124: 785–791.
5. Bergengren O, Pekala K R, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan S F, Bratt O, Bray F, Brawley O, Luckenbaugh A N, Mucci L, Morgan T M, Carlsson S V (2023) 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *European urology* 84: 191–206.
6. Bhanji Y, Isaacs W B, Xu J, Cooney K A (2021) Prostate Cancer Predisposition. *The Urologic clinics of North America* 48: 283–296.
7. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, Reijke T M de, Verbaeys A, Bosset J-F, van Velthoven R, Maréchal J-M, Scalliet P, Haustermans K, Piérart M (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet (London, England)* 366: 572–578.
8. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, Reijke T M de, Verbaeys A, Bosset J-F, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L (2012) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet (London, England)* 380: 2018–2027.

9. Borghetti P, Spiazzi L, Cozzaglio C, Pedretti S, Caraffini B, Triggiani L, Greco D, Bardoscia L, Barbera F, Buglione M, Magrini S M (2018) Postoperative radiotherapy for prostate cancer: the sooner the better and potential to reduce toxicity even further. *La Radiologia medica* 123: 63–70.
10. Britton C J, Sharma V, Fadel A E, Berrick E, Findlay B L, Frank I, Tollefson M K, Karnes R J, Viers B R (2023) Vesicourethral Anastomotic Stenosis Following Radical Prostatectomy: Risk Factors, Natural History, and Treatment Outcomes. *Journal of Urology* 210: 312–322.
11. Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (2017) S1-Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des Prostatakarzinoms. http://www.dgp-berlin.de/downloads/public/guidelines/anleitungen/Anleitung_Prostatakarzinom.pdf (abgerufen am: 06.12.2023).
12. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans D G, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous M E, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy M J, Side L E, Eason J, Murray A, Antoniou A C, Easton D F, Kote-Jarai Z, Eeles R (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: 1748–1757.
13. Catalona W J, Richie J P, Ahmann F R, Hudson M A, Scardino P T, Flanigan R C, DeKernion J B, Ratliff T L, Kavoussi L R, Dalkin B L, Waters W B, MacFarlane M T, Southwick P C (1994) Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of urology* 151: 1283–1290.
14. Catalona W J, Smith D S, Ratliff T L, Dodds K M, Coplen D E, Yuan J J, Petros J A, Andriole G L (1991) Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *The New England journal of medicine* 324: 1156–1161.
15. Cox J D, Stetz J, Pajak T F (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 31: 1341–1346.

16. Cui T, Kovell R C, Terlecki R P (2016) Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. *Current medical research and opinion* 32: 1663–1669.
17. D'Amico A V, Whittington R, Malkowicz S B, Schultz D, Blank K, Broderick G A, Tomaszewski J E, Renshaw A A, Kaplan I, Beard C J, Wein A (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280: 969–974.
18. Epstein J I, Allsbrook W C, Amin M B, Egevad L L (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 29: 1228–1242.
19. Epstein J I, Egevad L, Amin M B, Delahunt B, Srigley J R, Humphrey P A (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: 244–252.
20. Ewing C M, Ray A M, Lange E M, Zuhlke K A, Robbins C M, Tembe W D, Wiley K E, Isaacs S D, Johng D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin A W, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig D W, Zheng S L, Walsh P C, Montie J E, Xu J, Carpten J D, Isaacs W B, Cooney K A (2012) Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *The New England journal of medicine* 366: 141–149.
21. Freedland S J, Sutter M E, Dorey F, Aronson W J (2003) Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology* 61: 365–369.
22. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat S F, Kim S P, Perrotte P, Montorsi F, Briganti A, Trinh Q-D, Karakiewicz P I, Sun M (2014) Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *The Prostate* 74: 210–216.
23. Gleason D F (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports* 50: 125–128.
24. Hasterok M, Szołtysik M, Nowicka Z, Goc B, Gräupner D, Majewski W, Raślawski K, Rajwa P, Jabłońska I, Magrowski Ł, Przydacz M, Krajewski W, Masri O, Miszczyk M (2023) Rectum and Bladder Toxicity in Postoperative Prostate Bed Irradiation: Dose-Volume Parameters Analysis. *Cancers* 15: 5334.
25. Haubitz I (1995) Beschreibung statistischer Methoden. Unveröffentlichte Ausgabe. Würzburg.

26. Hernandez D J, Nielsen M E, Han M, Partin A W (2007) Contemporary evaluation of the D'amico risk classification of prostate cancer. *Urology* 70: 931–935.
27. Herschorn S, Elliott S, Coburn M, Wessells H, Zinman L (2014) SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Posterior urethral stenosis after treatment of prostate cancer. *Urology* 83: 59-70.
28. Hofman M S, Lawrentschuk N, Francis R J, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin J M, Frydenberg M, Shakher R, Wong L-M, Taubman K, Ting Lee S, Hsiao E, Roach P, Nottage M, Kirkwood I, Hayne D, Link E, Marusic P, Matera A, Herschtal A, Iravani A, Hicks R J, Williams S, Murphy D G (2020) Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet (London, England)* 395: 1208–1216.
29. Hoogendam A, Buntinx F, Vet H C de (1999) The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Family practice* 16: 621–626.
30. Hugosson J, Månsson M, Wallström J, Axcrona U, Carlsson S V, Egevad L, Geterud K, Khatami A, Kohestani K, Pihl C-G, Socratous A, Stranne J, Godtman R A, Hellström M (2022) Prostate Cancer Screening with PSA and MRI Followed by Targeted Biopsy Only. *The New England journal of medicine* 387: 2126–2137.
31. Hugosson J, Roobol M J, Månsson M, Tammela T L J, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Carlsson S V, Talala K M, Lilja H, Denis L J, Recker F, Paez A, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Kilpeläinen T P, Stenman U H, Godtman R A, Stinesen Kollberg K, Moss S M, Kujala P, Taari K, Huber A, van der Kwast T, Heijnsdijk E A, Bangma C, Koning H J de, Schröder F H, Auvinen A (2019) A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *European urology* 76: 43–51.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Prostata-Screening mittels PSA-Test - Abschlussbericht Version 1.1. https://www.iqwig.de/download/s19-01_psa-screening_abschlussbericht_v1-1.pdf (abgerufen am: 12.03.2024).
33. Jarosek S L, Virnig B A, Chu H, Elliott S P (2015) Propensity-weighted long-term risk of urinary adverse events after prostate cancer surgery, radiation, or both. *European urology* 67: 273–280.
34. Kasivisvanathan V, Rannikko A S, Borghi M, Panebianco V, Mynderse L A, Vaarala M H, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley R G, Roobol M J, Eggener S, Ghei

- M, Villers A, Bladou F, Villeirs G M, Viridi J, Boxler S, Robert G, Singh P B, Venderink W, Hadaschik B A, Ruffion A, Hu J C, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja S S, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams N R, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore C M (2018) MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *The New England journal of medicine* 378: 1767–1777.
35. Kimura S, Urabe F, Sasaki H, Kimura T, Miki K, Egawa S (2021) Prognostic Significance of Prostate-Specific Antigen Persistence after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 13: 948.
36. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne G M, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A, Williams S G, Brown C, Delprado W, Haworth A, Joseph D J, Martin J M, Matthews J H L, Millar J L, Sidhom M, Spry N, Tang C I, Turner S, Wiltshire K L, Woo H H, Davis I D, Lim T S, Pearse M (2020) Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology* 21: 1331–1340.
37. Komori T, Matsumoto K, Kosaka T, Takeda T, Kamitani R, Yasumizu Y, Tanaka N, Morita S, Mizuno R, Asanuma H, Oya M (2023) Long-Term Prognosis and Treatment Strategy of Persistent PSA After Radical Prostatectomy. *Annals of surgical oncology* 30: 6936–6942.
38. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez J L, Bélanger A, Brousseau G, Chevrete E, Lévesque J (2004) Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *The Prostate* 59: 311–318.
39. Latorzeff I, Ploussard G, Faye M D, Schick U, Benziane-Ouaritini N, Niazi T M, Saad F, Sargos P (2022) Management of patients with a persistently elevated PSA after radical prostatectomy: a narrative review. *World journal of urology* 40: 965–972.
40. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 12.03.2024).
41. Lilja H (1985) A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *The Journal of clinical investigation* 76: 1899–1903.

42. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell C B (1987) Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *The Journal of clinical investigation* 80: 281–285.
43. Linder B J, Tarrell R F, Boorjian S A (2014) Cystectomy for refractory hemorrhagic cystitis: contemporary etiology, presentation and outcomes. *The Journal of urology* 192: 1687–1692.
44. Lundgren P-O, Kjellman A, Norming U, Gustafsson O (2018) Long-Term Outcome of a Single Intervention Population Based Prostate Cancer Screening Study. *The Journal of urology* 200: 82–88.
45. Meijer D, Donswijk M L, Bodar Y J L, van Leeuwen P J, van der Poel H G, Vogel W V, Nieuwenhuijzen J A, Hendrikse N H, Oprea-Lager D E, Vis A N (2021) Biochemical Persistence of Prostate-Specific Antigen After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Tumor Localizations Using PSMA PET/CT Imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 62: 961–967.
46. Milonas D, Laenen A, Venclovas Z, Jarusevicius L, Devos G, Joniau S (2022) Benefits of early salvage therapy on oncological outcomes in high-risk prostate cancer with persistent PSA after radical prostatectomy. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 24: 371–378.
47. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (2016) WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
48. Montironi R, Santoni M, Mazzucchelli R, Burattini L, Berardi R, Galosi A B, Cheng L, Lopez-Beltran A, Briganti A, Montorsi F, Scarpelli M (2016) Prostate cancer: from Gleason scoring to prognostic grade grouping. *Expert review of anticancer therapy* 16: 433–440.
49. Moreira D M, Presti J C, Aronson W J, Terris M K, Kane C J, AMLING C L, Freedland S J (2009) Natural history of persistently elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *The Journal of urology* 182: 2250–2255.
50. Parker C, Clarke N, Cook A, Kynaston H, Meidahl Petersen P, Cross W, Persad R, Catton C, Logue J, Payne H A, Saad F, Brasso K, Heath C, Lindberg H, Raman R, Røder M A, Zarkar A, Parulekar W R, Parmar M K, Sydes M R (2023) 1764O Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): Final results of RADICALS RT randomised controlled trial. *Annals of Oncology* 34: 953.

51. Parker C C, Clarke N W, Cook A D, Kynaston H G, Petersen P M, Catton C, Cross W, Logue J, Parulekar W, Payne H, Persad R, Pickering H, Saad F, Anderson J, Bahl A, Bottomley D, Brasso K, Chahal R, Cooke P W, Eddy B, Gibbs S, Goh C, Gujral S, Heath C, Henderson A, Jaganathan R, Jakobsen H, James N D, Kanaga Sundaram S, Lees K, Lester J, Lindberg H, Money-Kyrle J, Morris S, O'Sullivan J, Ostler P, Owen L, Patel P, Pope A, Popert R, Raman R, Røder M A, Sayers I, Simms M, Wilson J, Zarkar A, Parmar M K B, Sydes M R (2020) Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 396: 1413–1421.
52. Patel A R, Klein E A (2009) Risk factors for prostate cancer. *Nature clinical practice. Urology* 6: 87–95.
53. Piazza P, Rosiello G, Chacon V T, Puliatti S, Amato M, Farinha R, Schiavina R, Brunocilla E, Berquin C, Develtere D, Sinatti C, van Puyvelde H, Groote R de, Schatteman P, Naeyer G de, D'Hondt F, Mottrie A (2021) Robot-assisted Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion After Pelvic Irradiation for Prostate Cancer: Technique and Results from a Single High-volume Center. *European urology* 80: 489–496.
54. Pinsky P F, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford E D, Andriole G (2019) Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU international* 123: 854–860.
55. Ploussard G, Fossati N, Wiegel T, D'Amico A, Hofman M S, Gillessen S, Mottet N, Joniau S, Spratt D E (2021) Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature. *European urology oncology* 4: 150–169.
56. Powell I J (2007) Epidemiology and pathophysiology of prostate cancer in African-American men. *The Journal of urology* 177: 444–449.
57. Preisser F, Chun F K H, Pompe R S, Heinze A, Salomon G, Graefen M, Huland H, Tilki D (2019) Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. *European urology* 76: 106–114.
58. Pudasaini S, Subedi N (2019) Understanding the gleason grading system and its changes. *J Pathol Nep* 9: 1580–1585.
59. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2021) *Krebs in Deutschland für 2017/2018*, 13. Ausgabe, Berlin.

60. Röhke M, Blondin D, Schlemmer H-P, Franiel T (2013) PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 185: 253–261.
61. Sanguedolce F, Sancho Pardo G, Mercadé Sanchez A, Balaña Lucena J, Pisano F, Cortez J C, Territo A, Huguet Perez J, Gaya Sopeña J, Esquina Lopez C, Breda A, Palou Redorta J (2021) Radiation-induced haemorrhagic cystitis after prostate cancer radiotherapy: factors associated to hospitalization and treatment strategies. *Prostate international* 9: 48–53.
62. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, Pasquier D, Abdiche M S, Gilliot O, Graff-Cailleaud P, Silva M, Bergerot P, Baumann P, Belkacemi Y, Azria D, Brihoum M, Soulié M, Richaud P (2020) Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 21: 1341–1352.
63. Schmidt-Hegemann N-S, Fendler W P, Ilhan H, Herlemann A, Buchner A, Stief C, Eze C, Rogowski P, Li M, Bartenstein P, Ganswindt U, Belka C (2018) Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. *Radiation oncology (London, England)* 13: 37.
64. Stamey Thomas A. Yang Norman, Hay Alan R. McNeal John E. Freiha Fuad S. Redwine Elise (1987) Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *The New England journal of medicine* 317: 909–916.
65. Stephenson A J, Kattan M W, Eastham J A, Dotan Z A, Bianco F J, Lilja H, Scardino P T (2006) Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24: 3973–3978.
66. Sung H, Ferlay J, Siegel R L, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 71: 209–249.
67. Swanson G P, Hussey M A, Tangen C M, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman J D, Thompson I M, Crawford E D (2007) Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25: 2225–2229.

68. Swanson G P, Trevathan S, Hammonds K A P, Speights V O, Hermans M R (2021) Gleason Score Evolution and the Effect on Prostate Cancer Outcomes. *American journal of clinical pathology* 155: 711–717.
69. Thompson I M, Tangen C M, Paradelo J, Lucia M S, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford E D (2006) Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 296: 2329–2335.
70. Thompson I M, Tangen C M, Paradelo J, Lucia M S, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford E D (2009) Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *The Journal of urology* 181: 956–962.
71. Tilki D, Chen M-H, Wu J, Huland H, Graefen M, Wiegel T, Böhmer D, Mohamad O, Cowan J E, Feng F Y, Carroll P R, Trock B J, Partin A W, D'Amico A V (2021) Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 39: 2284–2293.
72. Vale C L, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, Sargos P, Sydes M R, Brawley C, Brihoum M, Brown C, Chabaud S, Cook A, Forcat S, Fraser-Browne C, Latorzeff I, Parmar M K B, Tierney J F (2020) Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet (London, England)* 396: 1422–1431.
73. van der Kwast T H, Bolla M, van Poppel H, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, Bosset J-F, Kurth K H, Schröder F H, Collette L (2007) Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25: 4178–4186.
74. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Stöckle M, Rübe C, Rebmann U, Kälble T, Feldmann H J, Wirth M, Hofmann R, Engenhart-Cabillic R, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K (2014) Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *European urology* 66: 243–250.

75. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Thamm R, Hinke A, Stöckle M, Rübe C, Semjonow A, Wirth M, Störkel S, Golz R, Engenhardt-Cabillic R, Hofmann R, Feldmann H-J, Kälble T, Siegmann A, Hinkelbein W, Steiner U, Miller K (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: 288–294.
76. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rübe C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann H J, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K (2009) Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27: 2924–2930.
77. Wittekind C (Hrsg.) (2017) *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*, 8. Auflage. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, [Weinheim, Germany].
78. Wu S, Lin S X, Cornejo K M, Crotty R K, Blute M L, Dahl D M, Wu C-L (2023) Clinicopathological and oncological significance of persistent prostate-specific antigen after radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Asian journal of urology* 10: 317–328.

12 Anhang

12.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrer/-innen waren folgende Damen und Herren in Marburg:

Bartsch, Bauer, Baum, Becker K., Becker S., Cetin, Daut, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Hertl, Hofmann, Hoyer, Kann, Kinscherf, Kircher, Kruse, Lill, Luster, Lohoff, Mahnken, Maier R.-F., Maier U. G., Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertl, Oliver, Pagenstecher, Renz, Ruchholz, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schratt, Schumacher, Seifart, Seitz, Sekundo, Thieme, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Worzfeld, Wulf

12.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Tilmann Kälble für die Vergabe des Dissertationsthemas und die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung entstehen zu lassen. Danke auch für die prompte und hilfreiche Korrektur. Darüber hinaus möchte ich mich für eine hervorragende berufliche Ausbildung in der Urologie am Klinikum Fulda bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Horst Jürgen Feldmann und Frau Prof. Dr. med. Alexandra Jensen danke ich für die Hilfe bei Fragen zur Datenerhebung und zur Strahlentherapie allgemein. Bei Frau Prof. Dr. med. Gabriele Köhler möchte ich mich für die Unterstützung bei der Datenerhebung der histologischen Befunde der Prostatektomiepräparate bedanken.

Frau Dr. Imme Haubitz spreche ich meinen herzlichen Dank für die Hilfe bei Fragen rund um die statistische Datenauswertung aus.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit möchte ich mich bei meiner Arbeitskollegin Johanna Schmidt sowie bei meinem Schwager Andreas Klingl herzlich bedanken.

Auch bedanke ich mich bei all den niedergelassenen Urologen, die mir die Erhebung der Nachsorgedaten ermöglicht haben.

Ein mir persönlich sehr wichtiger Dank gilt meiner großartigen Familie, die mir stets in allen Lebenslagen zur Seite steht: meiner Mutter und meinem Vater, die mir alles Wichtige mitgegeben haben, um für das Leben gerüstet zu sein, sowie meiner Schwester Lena, mit der ich mich schon immer auch ohne Worte verstanden habe.