

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Christian Stief

# Chirurgische Machbarkeit der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. Romina Weinhold, geb. Zweifler

aus München

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. Christian Gratzke

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Michael Seitz

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:

19. 03. 2020

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung .....	4
2 Literaturübersicht .....	6
2.1 Die Rolle der radikalen Prostatektomie bei positivem Lymphknotenbefall.....	6
2.2 Die Relevanz der radikalen Prostatektomie beim fernmetastasiertem Prostatakarzinom.....	8
3 Material und Methode .....	11
3.1 Studiendesign.....	11
3.2 Patienten.....	11
3.3 Datenerhebung.....	12
3.4 Statistische Analyse.....	15
4 Ergebnisse .....	16
5 Diskussion .....	19
6 Zusammenfassung .....	25
7 Literaturverzeichnis .....	26
8 Danksagung.....	32

# 1 Einleitung

Das metastasierte Prostatakarzinom ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Das krebsspezifische Überleben sowie das Gesamtüberleben ist in dieser Patientenkohorte gering (Yossepowitch, Bianco et al. 2007, Center, Jemal et al. 2012).

Die Therapie des primär metastasierten Prostatakarzinoms hat sich in den Jahren 2015-2017 grundlegend geändert. Über 70 Jahre lang war die Androgendeprivationstherapie (ADT) beim metastasierten Prostatakarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose die Therapie der Wahl (Loblaw, Virgo et al. 2007). Die Stampede- und die Chaarted-Studie zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil einer Chemotherapie mit Docetaxel in Kombination mit ADT (Sweeney, Chen et al. 2015, James, Sydes et al. 2016, James, de Bono et al. 2017, Kyriakopoulos, Chen et al. 2018). Ähnliche gute Überlebensraten bei geringeren Nebenwirkungen zeigten Studien, die eine Kombination aus ADT und Abirateronacetat bei primär metastasierten Patienten untersuchten. Durch die Zulassung aller Substanzen in Deutschland ist daher entweder eine Kombination aus ADT mit Docetaxel oder Abirateronacetat Therapie der Wahl und wird aktuell in den gültigen Leitlinien empfohlen (Mottet, Bellmunt et al. 2017, Heidenreich, Miller et al. 2018).

Die Rolle der radikalen Prostatektomie in diesem Patientenkollektiv ist seit Jahren ein stark diskutiertes Thema. Die Rationale basiert auf anderen Tumorentitäten, bei denen die Reduktion der Tumormasse einschließlich des Primärtumors die Überlebensraten verbessern. Klinische Studien bei verschiedenen soliden Tumoren einschließlich des Nierenkarzinoms zeigen eine Verbesserung der Überlebensrate nach einer höchstmöglichen Reduzierung des Tumolvolumens (Nitta and Sato 1995, Group 1998, Flanigan, Salmon et al. 2001, Mickisch, Garin et al. 2001, Bristow, Tomacruz et al. 2002, Glehen, Mohamed et al. 2004, Temple, Hsieh et al. 2004). Diese Beobachtung wurde allerdings kürzlich in der „Carmena“-Studie relativiert, denn die zytoreduktive Nephrektomie bei metastasierten Nierenzellkarzinom-Patienten war der Systemtherapie mit Sunitinib in dieser Studie nicht überlegen (Mejean, Ravaud et al. 2018). Nachdem die operative Zytoreduktion bei zahlreichen anderer Tumorarten, beispielsweise beim Ovariakarzinom, Kolonkarzinom oder Mammakarzinom, Morbidität und Mortalität jedoch verbesserte, wird derselbe Ansatz beim Prostatakarzinom diskutiert (Esquivel, Sticca et al. 2007, Crispen and Blute 2012, Polcher, Zivanovic et al. 2014).

Durch die Entfernung des Primärherdes könnte die Quelle für weitere Metastasen beseitigt werden und somit die Progression der Erkrankung gestoppt werden. Dies ist eine Hypothese, die bislang nicht bewiesen wurde. Dazu könnte der Wegfall der vom Primärtumor produzierten Wachstumsfaktoren und der immunsuppressiven Zytokine beitragen (Heidenreich, Pfister et al. 2015). Eine weitere Rationale, die eine radikale Prostatektomie als sinnvoll bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom erscheinen lässt, könnte die Vermeidung von lokalen Komplikationen sein. Bei Patienten, die nicht durch die radikale chirurgische Entfernung der Prostata behandelt wurden, entwickeln sich oft durch Kompression des Prostatakarzinoms auf die Nachbarstrukturen, trotz früher Anti-Androgen-Therapie in fortgeschrittenen

Stadien, lokale Symptome (z. B. Makrohämaturie, Schmerz, Defäkationsprobleme), die wiederholte transurethrale Eingriffe erforderlich machen (Grimm, Kamphausen et al. 2002, Alemayehu, Buysman et al. 2010, Won, Gurney et al. 2013). Darüber hinaus kommt es zu weniger postoperativen Komplikationen nach durchgeführter radikaler Prostatektomie (Gerber, Thisted et al. 1997, Ghavamian, Bergstralh et al. 1999, Verhagen, Schroder et al. 2010).

Nachdem über Jahre die Standardindikation für eine radikale Prostatektomie nur bei Patienten bestand, die weder Lymphknoten- noch Fernmetastasen aufwiesen (N0M0), wurde die Indikation in den letzten Jahren um selektionierte Patienten mit befallenen Lymphknoten erweitert. Kürzlich durchgeführte Arbeiten, auch am Klinikum der Universität München, haben gezeigt, dass die radikale Prostatektomie beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom die Langzeitüberlebensrate bei Patienten mit limitierter Lymphknotenmetastasierung verbessert (Ghavamian, Bergstralh et al. 1999, Engel, Bastian et al. 2010).

Aufgrund der allgemeinen Ansicht, dass die Metastasierung die Biologie der Erkrankung bestimmt, diese nicht durch eine Lokalthherapie des Primärtumors positiv beeinflusst werden kann und der fehlenden Evidenz, wurde die radikale Prostatektomie bisher bei der Therapie des metastasierten Prostatakarzinom nicht empfohlen. Erst in jüngster Zeit wurde ein potentieller Nutzen der radikalen Prostatektomie im Vergleich zur alleinigen Androgendeprivationstherapie beim metastasierten Prostatakarzinom vermutet (Culp, Schellhammer et al. 2014). Belastbare Daten gibt es jedoch bisher nicht.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war die Evaluation der intra- und postoperativen Verläufe von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die einer retropubischen radikalen Prostatektomie im Rahmen eines experimentellen Ansatzes unterzogen wurden.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Die Rolle der radikalen Prostatektomie bei positivem Lymphknotenbefall

Ein positiver Lymphknotenbefall stellt einen äußerst ungünstigen Prognosefaktor beim Prostatakarzinom dar (Verhagen, Schroder et al. 2010). Früher führte der Fund positiver Becken-Lymphknoten zum Abbruch der radikalen Prostatektomie (Gerber, Thisted et al. 1997, Gakis, Boorjian et al. 2014). Patienten mit positivem Lymphknotenbefall wurden als systemisch Erkrankte mit schlechter Prognose eingestuft und oft nur mit Hormon- und/oder Strahlentherapie behandelt (Schroder, Kurth et al. 2004, Engel, Bastian et al. 2010). Ob die radikale Prostatektomie beim Fund positiver Lymphknoten weitergeführt oder abgebrochen werden sollte und ob dabei das Überleben der Patienten verbessert wird, wurde in den letzten Jahrzehnten vermehrt diskutiert (Cadeddu, Partin et al. 1997, Gerber, Thisted et al. 1997).

Das erste Mal wurde ein positiver Effekt der radikalen Prostatektomie in einer retrospektiven Studie mit 139 Patienten beobachtet. Bei 52 Patienten wurde die radikale Prostatektomie fortgeführt, bei 87 Patienten wurde die Operation abgebrochen. Die radikale-Prostatektomie-Gruppe wies signifikant niedrigere Progressionsraten und eine höhere 10-Jahres-Überlebensrate (tumorspezifisch und insgesamt) auf (Frohmler, Theiss et al. 1995). Da mutmaßlich nur Patienten mit minimalen Lymphknoten-Metastasen oder leichteren Nebenerkrankungen einer radikalen Prostatektomie mit pelviner Lymphknotendisektion (PLND) unterzogen worden waren, ist diese Studie kritisch zu bewerten. Daher stellt sich die Frage, ob es eine Untergruppe von Lymphknoten-positiven Patienten gibt, die am meisten von der radikalen Prostatektomie, möglicherweise in Verbindung mit einer antihormonellen Therapie, profitiert.

Eine Studie auf der Basis der Daten des Tumorregisters München bestätigte, dass die radikale Prostatektomie die progressionsfreie Überlebensrate beim Lymphknoten-positiven Prostatakarzinom verbessert (Engel, Bastian et al. 2010, Verhagen, Schroder et al. 2010). Seit 1988 wurden die Daten (TNM-Stadium, Histologie, WHO-Grade) von 35.629 Patienten (erhoben in den kooperierenden 73 Krankenhäusern und bei einigen hundert niedergelassenen Ärzten sowie 23 Gesundheitsämtern und 536 Einwohnermeldeämtern) mit histologisch bestätigtem Prostatakarzinom prospektiv untersucht (Engel, Bastian et al. 2010). 688 Patienten mit vorher durch pelvine Lymphknotendisektion diagnostizierten, positiven Lymphknoten waren anschließend einer radikalen Prostatektomie unterzogen worden, während 250 Patienten ohne radikale Prostatektomie therapiert worden waren. Etwa 75% aller Patienten erhielten eine adjuvante Androgendeprivationstherapie, 25% eine adjuvante Strahlentherapie, gleichmäßig verteilt auf beide Gruppen. Bei einer medianen Verlaufsbeobachtungsdauer von 5,6 Jahren war die Gesamtüberlebensrate in der Gruppe der Patienten nach radikaler Prostatektomie signifikant höher. Auch nach Bereinigung der Daten nach Alter, klinischem Tumorstadium, Anzahl der positiven Lymphknoten, WHO-Grade und PSA-Wert zeigte sich eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten, die einer radikalen Prostatektomie unterzogen worden waren (Gratzke, Engel et al. 2014). Eine kürzlich

veröffentlichte retrospektive Studie bewertete unabhängige Parameter bei der krebspezifischen Überlebensrate bei 158 Patienten, die zwischen 1992 und 2008 einer radikalen Prostatektomie unterzogen werden sollten. Die mediane Verlaufsbeobachtungsdauer betrug 98 Monate, alle Patienten erhielten eine Hormontherapie. Die 5- und 10-jährigen, klinisch progressionsfreien Überlebensraten waren 77% bzw. 61% bei Patienten mit radikaler Prostatektomie, im Vergleich zu 61% und 31% bei Patienten ohne radikale Prostatektomie ( $P = 0.005$ ). Die Art der Therapie (RP+ oder RP-) und die Anzahl der positiven Lymphknoten waren multivariate Prädiktoren der klinischen, progressionsfreien Überlebensrate und der krebspezifischen Überlebensrate ( $P \leq 0.05$ ). Bei der matched-pair-Analyse zeigten radikale-Prostatektomie-Patienten sowohl eine höhere klinische, progressionsfreie Überlebensrate als auch eine höhere krebspezifische Überlebensrate ( $P < 0.005$ ). Die radikale Prostatektomie hatte einen positiven Effekt, der zu einer höheren Überlebensrate bei Patienten mit Lymphknoten-positiven Prostatakarzinom führte. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigten die Rolle der radikalen Prostatektomie als wichtige Komponente der multimodalen Behandlungsstrategie beim Lymphknoten-positiven Prostatakarzinom (Steuber, Budaus et al. 2011, Gratzke, Engel et al. 2014).

Boorjian und Mitarbeiter untersuchten die Langzeitergebnisse bei 507 Patienten der Mayo-Klinik mit Lymphknoten-positiven Prostatakarzinomen. 10 Jahre nach radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphadenektomie betrug die tumorspezifische Überlebensrate 86%, 56% der Patienten wiesen nach der letzten Verlaufsbeobachtung kein biochemisches Rezidiv auf. Ein Gleason-Score von 8-10, positive Resektionsränder und zwei oder mehr positive Lymphknoten ließen eine geringere krebspezifische Überlebensrate erwarten. Zwar verringerte die adjuvante Androgendeprivationstherapie das Risiko eines biochemischen und lokalen Rezidivs, sie korrelierte aber nicht mit der systemischen Ausbreitung oder der krebspezifischen Überlebensrate (Boorjian, Thompson et al. 2007, Gratzke, Engel et al. 2014).

Eine Arbeitsgruppe in Bern untersuchte kürzlich die Frage, ob Lymphknoten-positive Patienten geheilt werden können. Die Patienten erhielten eine sorgfältige pelvine Lymphknotendisektion und eine radikale Prostatektomie, aber keine unmittelbar anschließende adjuvante Therapie. 25% der 92 Patienten mit organbegrenztem Prostatakarzinom wiesen histologisch bestätigte Lymphknoten-Metastasen auf. Aus dem Ergebnis, dass 36% der Patienten mit mehr als zwei positiven Lymphknoten am Prostatakarzinom starben, während die Mortalität von Patienten mit nur zwei positiven Lymphknoten bei 25% und bei Patienten mit nur einem positiven Lymphknoten bei 8% lag, schlossen die Autoren, dass bei Patienten mit positiven Lymphknoten die Zahl der positiven Lymphknoten mit der Geschwindigkeit der Progression korreliert (Bader, Burkhard et al. 2003).

Verschiedene andere Studien legen eine Verbesserung der Überlebensrate durch radikale Prostatektomie beim Lymphknoten-positiven Prostatakarzinom nahe, allein oder in Kombination mit Androgendeprivationstherapie und Strahlentherapie (Messing, Manola et al. 2006, Briganti, Karnes et al. 2011, Schiavina, Borghesi et al. 2013).

Interessant ist dabei die Parallele zum Mammakarzinom. Das Erkennen der Patientinnen und die Entwicklung voraussagender Nomogramme sind hier entscheidend für die Selektion der richtigen Patientinnen für die weitreichende Lymphknoten-Dissektion. Aggressive histopathologische Merkmale lassen auf eine höhere Wahrscheinlichkeit befallener Lymphknoten schließen, was wiederum ein ausgedehnteres chirurgisches Vorgehen rechtfertigt (Kennecke and Keyes 2014). Randomisierte Studien zeigten, dass unter bestimmten Bedingungen nach Operation des Primärtumors auch Frauen mit einem oder zwei positiven Sentinellymphknoten einer weniger ausgedehnten axillären Lymphknotendissektion unterzogen werden sollten (Kennecke and Keyes 2014).

## 2.2 Die Relevanz der radikalen Prostatektomie beim fernmetastasiertem Prostatakarzinom

Eine kürzlich erschienene Studie untersuchte, ob der Rückgang der Mortalität beim metastasierten Prostatakarzinom auf die Verbesserung der Überlebensrate oder auf PSA-Vorsorgeuntersuchungen zurückzuführen ist (Wu, Fish et al. 2014). In einer multivariaten Analyse war die Gesamtüberlebensrate bei 19.336 Männern mit neu diagnostizierten, bereits metastasierten Prostatakarzinom, die in der Zeit von 1988 bis 1992 und von 1993 bis 1998 erstdiagnostiziert wurden, höher als bei Männern, deren Erstdiagnose zwischen 2004 und 2009 erfolgte. Die krankheitsspezifischen Überlebensraten dieser Gruppen unterschieden sich nicht. Daraus schlossen die Autoren dieser Studie, dass weder die Gesamt- noch die krankheitsspezifischen Überlebensraten im Laufe der Zeit verbessert wurden. Aus diesen Daten wird deutlich, dass in der PSA-Ära die Verbesserungen der Überlebensraten bei Männern mit fortgeschrittenen Prostatakarzinom nicht zum Rückgang der Mortalität beim Prostatakarzinom beigetragen haben und dass die vom PSA-Screening abhängige Stadiumverschlechterung eine weitaus größere Rolle spielt (Wu, Fish et al. 2014). Diese Studie unterstreicht die Notwendigkeit von Therapieverbesserungen beim metastasierten Prostatakarzinom.

Die Kombination von ADT mit einer sekundären Hormontherapie (Abiraterone) oder Chemotherapie (Docetaxel) verbessern das Überleben von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (Sweeney, Chen et al. 2015, Fizazi and Chi 2017, James, de Bono et al. 2017, James, Spears et al. 2017). Die radikale Prostatektomie ist kein Standard bei M+-Patienten. Allerdings zeigen die Erkenntnisse bei anderen Tumoren (Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Kolonkarzinom, Glioblastom, Nierenzellkarzinom), dass die Reduktion der maximalen Tumorlast einschließlich der Resektion des Primärtumors die Überlebensrate verbessert (Esquivel, Sticca et al. 2007, Crispen and Blute 2012, Polcher, Zivanovic et al. 2014). Außerdem zeigte sich, dass die zytoreduktive Behandlung das Ansprechen des Tumors auf die systemische Chemotherapie verbessert. Beim Prostatakarzinom existieren keine prospektiven Daten, die zeigen, dass die Reduktion des Primärtumors beim metastasierten Prostatakarzinom die Überlebensrate verbessert. Die

Anwendung der radikalen Prostatektomie beim metastasierten Prostatakarzinom beruht auf dem Grundgedanken, dass dadurch zum einen die lokale Situation beherrschbar wird und zum anderen die fortdauernde Quelle zukünftiger Metastasen eliminiert wird (Culp, Schellhammer et al. 2014, Ost, Bossi et al. 2015). Zahlreiche, kürzlich veröffentlichte Studien unterstützen diese Hypothese.

Die umfangreichste Studie entspringt der Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Studie, die die demographischen Basisdaten, die Tumorlokalisation, die Histologie, das Stadium, den Grad und die Therapie von ungefähr 28% der US-amerikanischen Bevölkerung erfasst (Culp, Schellhammer et al. 2014). Culp et al. verglichen das Ergebnis von lokaler Therapie, also radikaler Prostatektomie oder Brachytherapie (BT), im Vergleich zu Patienten, die nicht operiert oder strahlentherapiert wurden mit Stadium M1a-c Prostatakarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose (Culp, Schellhammer et al. 2014). Von 8.185 Patienten wurden 7.811 Patienten nicht operiert, 245 Patienten wurden radikal prostatektomiert, 129 einer Brachytherapie unterzogen. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate und die vorhergesagte, krankheitsspezifische Überlebensrate waren in der rPx-Gruppe (67,4% und 75,8%) und bei der Brachytherapie-Gruppe (52,6% und 61,3%) signifikant höher als in der Gruppe der Nichtoperierten (22,5% und 48,7%) ( $P < 0.001$ ). Sowohl die rPx- als auch die Brachytherapie-Gruppe wiesen unabhängig voneinander eine gesunkene tumorspezifische Mortalität auf ( $P < 0.01$ ). Eine erhöhte tumorspezifische Mortalität bei den Patienten, die einer lokalen Therapie unterzogen wurden, war abhängig von Faktoren wie T4-Stadium, Tumor-Graduierung, PSA-Wert über 20 ng/ml, Alter über 70 Jahre und Lymphadenopathien des Beckens ( $P < 0.05$ ).

Die Daten des Tumorzentrums München bestätigen die Befunde der SEER-Studie: Zwischen 1998 und 2010 wurde bei 1.538 Patienten im Einzugsbereich des Münchner Tumorregisters (4,6 Millionen Einwohner) die Erstdiagnose metastasierendes Prostatakarzinom gestellt. 95% (1.464 Patienten) wurden nicht operiert, 5% (74) erhielten eine radikale Prostatektomie. Die 5-Jahresüberlebensrate der operierten Patienten betrug 55% im Vergleich zu den 21% in der nicht operierten Gruppe ( $P < 0.01$ ) (Gratzke, Engel et al. 2014).

Diese Zahlen zeigen eine deutliche und reproduzierbare Verbesserung der Überlebensraten durch die radikale Prostatektomie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom. Allerdings müssen einige Einschränkungen berücksichtigt werden. Beide Studien veröffentlichten keinerlei Daten zum Leistungsstatus, zur Komorbidität, zum Zeitpunkt und zur Dosierung der Chemotherapie und zur Androgendeprivationstherapie. Auch lag keine Information zum Ausmaß der Knochenmetastasen vor, was eine Auswahl jüngerer und gesünderer Patienten mit einem geringen Metastasierungsgrad bedeuten und so zur verbesserten Überlebensrate geführt haben könnte. Es stellt sich darüber hinaus die Frage, ob die vorgenommene Stadieneinteilung durch die Krebsregister richtig war. Die Ungenauigkeit der verschiedenen darstellenden Methoden beim Nachweis von Knochenmetastasen ohne histologische Überprüfung ist ein generelles Problem bei der Stadieneinteilung oligometastatischer Patienten. Diese wurde zusätzlich dadurch erschwert, dass in den USA bei dieser Patientenkohorte eine Brachytherapie ohne eindeutige Indikation

anhand der Richtlinien durchgeführt wurde. Der wichtigste Einwand aber besteht in dem Vergleich von 3-5% mit 95% der Patienten und dass diese 3-5% „hoch selektierter“ Patienten den Nutzen der radikalen Prostatektomie beim metastasierten Prostatakarzinom nicht legitimieren können.

Schlussendlich muss konzediert werden, dass in einer neueren Studie präklinische Faktoren darauf hinweisen, dass die Behandlung des Primärtumors möglicherweise durch Förderung von Wachstum und Infiltration und Steigerung der Metastasierungsfähigkeit des Tumors eher schadet als nützt. Demzufolge könnte die Operation des Primärtumors beim metastasierten Prostatakarzinom die Zunahme der Metastasenlast beschleunigen (Ceelen, Pattyn et al. 2014).

Es besteht ein allgemeines Übereinkommen, dass die radikale Prostatektomie nur dann beim metastasierten Prostatakarzinom durchgeführt werden sollte, wenn die Morbidität so gering wie möglich gehalten werden kann. In einer multizentrischen, retrospektiven Arbeit wurde neben den peri- und postoperativen Komplikationen die Morbidität bei 106 Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein metastasiertes Prostatakarzinom aufwiesen und einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, bestimmt. 20,8% der Patienten (22/106) erlitten Komplikationen. Bei den meisten Komplikationen war die ausgedehnte Beckenlymphadenektomie ursächlich, die Prostataextirpation erhöhte die Morbidität nicht signifikant. Insgesamt starben 11,3% (12/106) am Prostatakarzinom bei einem medianen Follow-Up von 22,8 Monaten, innerhalb des ersten Jahres nach der radikalen Prostatektomie starb ein einziger Patient.

Auch hier lässt sich sagen, dass die radikale Prostatektomie beim resezierbaren Prostatakarzinom mit Fernmetastasen bei sorgfältig ausgewählten Patienten sicher ist. Die Gesamt- und spezifischen Komplikationsraten der chirurgischen Extirpation sind nicht höher als bei der bei Standardindikationen durchgeführten radikalen Prostatektomie; die Durchführung der erweiterten Beckenlymphadenektomie ist ursächlich für die erhöhte Morbidität bei dieser Kohorte im Vergleich zur selektiven Anwendung bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (Sooriakumaran, Karnes et al. 2016).

In der vor kurzem veröffentlichten Zometa Europa Studie (ZEUS) wurde untersucht, ob Zoledronsäure Knochenmetastasen beim nicht metastasierten Hochrisiko-Prostatakarzinom verhindern kann (Wirth, Tammela et al. 2015). Im Vergleich zu 717 Patienten in der Kontrollgruppe wiesen die 716 Patienten, die alle drei Monate 3-4 mg Zometa i. v. erhalten hatten, keinen Unterschied bei den Knochenmetastasen auf. Bemerkenswert ist, dass Patienten, die eine radikale Prostatektomie erhalten hatten, weniger Knochenmetastasen entwickelten, was indirekt darauf schließen lässt, dass die Resektion des Primärtumors die Quelle weiterer Metastasen beseitigt (Wirth, Tammela et al. 2015). Von den Patienten, die nach einer radikalen Prostatektomie oder Radiotherapie als Primärtherapie Metastasen entwickelten, wiesen die chirurgisch therapierten eine höhere tumorspezifische Überlebensrate auf. Diese Studie legt demzufolge nahe, dass die Wahl der Primärtherapie die tumorspezifische Überlebensrate nach einer Metastasierung beeinflusst, was Folgen für den Zeitpunkt und die Art der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms haben könnte (Shao, Kim et al. 2014)

## 3 Material und Methode

### 3.1 Studiendesign

Zwischen Februar 2011 und Dezember 2014 wurden in einem Vollversorgungszentrum 39 Patienten, bei denen ein primär metastasiertes Prostatakarzinom diagnostiziert worden war und die explizit den Wunsch nach einer Operation äußerten, einer retropubischen radikalen Prostatektomie unterzogen. Dies geschah im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes nachdem sie umfassend aufgeklärt worden waren. Die Ergebnisse der Behandlung dieser 39 Patienten waren Gegenstand dieser Studie.

### 3.2 Patienten

Die Patienten waren im Median 66 Jahre alt (46-79 Jahre) bei einem Body-Mass-Index von 28 (21-37). Der präoperativer PSA-Wert betrug im Median 52,5 ng/ml (1,2-7029 ng/ml).

Die präoperativen Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Alter	Median 66 (46-79)		
Body-Mass-Index	Median 28 (21-37)		
Präoperativer PSA-Wert (ng/ml)	Median 52,5 (1,2-7029)		
Gleason-Score Biopsie	Gleason 3+4	1x	2,60%
	Gleason 4+3	5x	12,80%
	Gleason 4+4	10x	25,60%
	Gleason 3+5	3x	7,70%
	Gleason 5+3	1x	2,60%
	Gleason 4+5	12x	30,80%
	Gleason 5+4	5x	12,80%
	Gleason 5+5	1x	2,60%
	Unbekannt	1x	2,60%
Präoperatives cM-Stadium	cM1a	6x	15,4 1x Aortenbifurkation, 5x Paraaortal
			79,50% 13x oligometastatisch, 18x multiple Metastasen
	cM1b	31x	5,20% 1x hepatisch, 1x pulmonal

Tabelle 1: Präoperative Patientencharakteristika (PSA = prostataspezifisches Antigen in ng/ml, cM Stadium = klinisches Metastasierungsstadium)

### 3. 3 Datenerhebung

Nachdem die Patienten ausführlich über Therapiealternativen aufgeklärt worden waren und schriftlich ihr Einverständnis erklärt hatten, wurde die Operation von einem einzigen Operateur durchgeführt; eine pelvine Lymphadenektomie war regelmäßiger Bestandteil der Operation.

Der Operateur führte während der Operation eine Lymphadenektomie durch, die die Lymphknoten im pelvinen Bereich des N. Obturatorius und im Bereich der Iliakalgefäße bis zur Ureterkreuzung umfasste. Da die Operation von einem einzigen Operateur durchgeführt wurde, galten somit einheitliche, vergleichbare, standardisierte Bedingungen. Der Operateur hatte keine Entscheidung bezüglich der chirurgischen Ausführungsmethode zu treffen, auch dies unterstreicht die Vergleichbarkeit. Auch dass die Studie nur in einem einzigen Versorgungszentrum durchgeführt wurde, trug zur Vergleichbarkeit der Aufzeichnungsdaten und Ergebnisse bei. Störfaktoren, die in anderen Studien mit verschiedenen Zentren und unterschiedlichen Aufzeichnungsarten die Ergebnisse beeinflussten, konnten so vermieden werden.

Folgende intraoperative Parameter und der endgültige histopathologische Befund (MW = Mittelwert) wurden aufgezeichnet (siehe Tabelle 2).

Operationsdauer (Minuten)	Median 77 (54-221)		
Blutverlust (ml)	Median 300 (200-1000)		
pT-Stadium	pT2a	1x	2,60%
	pT2b	0x	0,00%
	pT2c	3x	7,70%
	pT3a	6x	15,40%
	pT3b	23x	59,00%
	pT4	6x	15,40%
Gleason-Score	Gleason 3+4	1x	2,60%
	Gleason 4+3	3x	7,70%
	Gleason 4+4	6x	15,40%
	Gleason 3+5	2x	5,20%
	Gleason 5+3	2x	5,20%
	Gleason 4+5	12x	30,80%
	Gleason 5+4	7x	17,90%
Lymphknotenstatus	Entnommene Lymphknoten (MW)	16,1 (1-47)	
	Tumorbefallene Lymphknoten	3,5 (0-21)	
	pN0	13x	33,30%
	pN1	26x	66,60%
Resektionsstatus	R0	12x	30,80%
	R1	27x	69,20%

Tabelle 2: Perioperative Parameter und endgültiger histologischer Befund (MW = Mittelwert)

An spezifischen Variablen wurden zusätzlich erfasst: Body-Mass-Index (BMI), Prostatavolumen, Gleason-Score, Tumorstadium nach TNM, PSA, Operationsdauer, Zahl der entfernten Lymphknoten und der Resektionsrand.

Es wurde so eine retrospektive monozentrische Analyse der intra-, peri- und postoperativen Ergebnisse von 39 Patienten durchgeführt.

Grundsätzlich wurden die Komplikationen nach Clavien-Dindo in intra-, peri-, postoperative bzw. 90-Tages-Komplikationen eingeteilt (Dindo, Demartines et al. 2004). Komplikationen, die festgestellt wurden, waren: Erneute Operation, erneuter Klinikaufenthalt, Transfusionen, intraoperative Verletzung des Operationsgebietes, (Gefäße, Nervus Obturatorius, Blase, Rektum oder Colon, Erfordernis eines Ileostoma), Ileus, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Pneumonie, Myokardinfarkt, Hämatom, Lymphozele, Anastomosenstriktur, Anastomoseninsuffizienz, Sepsis, Wundinfektion, Wunddehiszenz.

Nach der stationären Entlassung wurden innerhalb der ersten 90 Tage auftretende Komplikationen (siehe Tabelle 3) systematisch erfasst. Die Einteilung der Komplikationen erfolgte nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (Dindo, Demartines et al. 2004). Wenn präoperativ eine antihormonelle Therapie eingeleitet wurde, so wurde diese postoperativ fortgesetzt. Der längerfristige Verlauf wurde telefonisch durch Dritte erfasst, dabei vor allem auf Re-Hospitalisierung, aktuelle Therapieregime und PSA-Wert abgezielt.

Komplikationen insgesamt	Ja	16x	41,00%
	Nein	23x	59,00%
Komplikationen intraoperativ	Clavien I	0x	0,00%
	Clavien II	2x	5,20%
	Clavien III a	0x	0,00%
	Clavien III b	0x	0,00%
	Clavien IV	0x	0,00%
	Clavien V	0x	0,00%
Komplikationen perioperativ	Clavien I	0x	0,00%
	Clavien II	2x	5,2% (1x Subileus (konservativ); 1x Gabe von 2 Erythrozytenkonzentraten)
	Clavien III a	3x	7,7% (3x postoperativer Harnverhalt, Katheteranlage notwendig)
	Clavien III b	0x	0,00%
	Clavien IV	0x	0,00%
	Clavien V	0x	0,00%
Komplikationen postoperativ (90 Tage)	Clavien I	6x	15,4% (6x asymptotische Lymphozele, sonographische Kontrolle)
	Clavien II	0x	0,00%
	Clavien III a	1x	2,6% (1x Anastomosenstriktur, suprapubischer Dauerkatheter notwendig)
	Clavien III b	2x	5,2% (1x Harnstauungsniere, DJ-Anlage notwendig; 1x symptomatische Lymphozele, Laparoskopische Fensterung)
	Clavien IV	0x	0,00%
	Clavien V	0x	0,00%

Tabelle 3: Intra-, Peri- und postoperative Komplikationsraten nach der Clavien-Dindo-Klassifikation

### 3.4 Statistische Analyse

Die Daten wurden mit dem Programm STATA 13 (StataCorp, College Station, TX, USA) analysiert und ausgewertet, zum größten Teil wurden deskriptive Statistiken angewandt. Der Median und der Interquartilsabstand (IQR) wurden für kontinuierliche Variablen, die Häufigkeit und der Prozentsatz als dichotome und kategoriale Variablen wiedergegeben. Die umgekehrte Kaplan-Meier-Analysemethode wurde angewandt, um die Nachlaufzeiten zu beurteilen, unter Ausschluss der Todesfälle; Kaplan-Meier Grafiken zeigten Überlebenskurven. Untergruppen wurden analysiert, um M1a- (extrapelviner Lymphknotenbefallen) und M1b-Fälle (skelettale Metastasen) in Bezug auf Unterschiede in den Patientencharakteristika und bei den Ergebnissen der radikalen Prostatektomie zu vergleichen.

## 4 Ergebnisse

Tabelle 4 zeigt die wichtigen Patienten- und Tumorcharakteristiken der 39 Männer in der Studie. Der mediane präoperative PSA-Wert war 52,5 ng/ml (IQR 2,1–7029).

Alter	Median 66 (46-79)		
Body-Mass-Index	Median 28 (21-37)		
Präoperativer PSA-Wert (ng/ml)	Median 52,5 (1,2-7029)		
Gleason-Score Biopsie	Gleason 3+4	1x	2,60%
	Gleason 4+3	5x	12,80%
	Gleason 4+4	10x	25,60%
	Gleason 3+5	3x	7,70%
	Gleason 5+3	1x	2,60%
	Gleason 4+5	12x	30,80%
	Gleason 5+4	5x	12,80%
	Gleason 5+5	1x	2,60%
	Unbekannt	1x	2,60%
Präoperatives cM-Stadium	cM1a	6x	15,4
			1x Aortenbifurkation, 5x Paraaortal
	cM1b	31x	79,50%
			13x oligometastatisch, 18x multiple Metastasen
cM1c	2x	5,20%	
		1x hepatisch. 1x pulmonal	

Tabelle 4: Präoperative Patientencharakteristika (n = 39, BMI = Body-, Mass- Index)

Alle Patienten wiesen präoperativ Metastasen auf: 6 Patienten im Stadium cM1a, von diesen 6 hatte ein Patient Metastasen an der Aortenbifurkation, bei den anderen 5 Patienten lagen die Metastasen paraaortal. 31 Patienten befanden sich im Stadium cM1b, 13 von ihnen waren oligometastatisch. 18 hatten multiple Metastasen und 2 Patienten waren im Stadium cM1c, diese hatten hepatische und pulmonale Metastasen.

Die Ausbreitungsdiagnostik wurde mittels Skelettszintigraphie, Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) und F18 Cholin-Positronenemissionstomographie (PET) durchgeführt. Die heute als Standard anzusehende Gallium 68 PSMA PET/CT war zum damaligen Untersuchungszeitpunkt noch nicht verfügbar. Die chirurgische Methode der Wahl war die retropubische, radikale Prostatektomie. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 77 Minuten (54 - 221 Minuten). Dabei belief sich der mittlere Blutverlust auf 300 ml (200-1.000 ml), das mittlere Volumen des Prostatektomiepräparates war 52 ml (15-102 ml). Bei 2 Patienten (5,2%) kam es intraoperativ zu Komplikationen (Clavien II), bei diesen beiden

Patienten waren Bluttransfusionen erforderlich. Einige Männer befanden sich im T3/T4-Stadium (pT3a 15,4%, pT3b 59,0%, pT4 15,4%); 66,6% wiesen vor der Operation positive Lymphknoten auf.

Tabelle 5 zeigt die postoperativen Daten: 27 Männer (69,2%) hatten positive chirurgische Ränder. Einige Männer waren mindestens im pT3a- (15,4%) und pT3b- Stadium (59,0%). Die mittlere Anzahl entfernter Lymphknoten war 16,1 (IQR 1-47).

Operationsdauer (Min)	Median 77	54-211	
Blutverlust (ml)	Median 300	200-1000	
Pt-Stadium	pT2a	1x	2,60%
	pT2b	0x	0,00%
	pT2c	3x	7,70%
	pT3a	6x	15,40%
	pT3b	23x	59,00%
	pT4	6x	15,40%
Gleason-Score	3+4	1x	2,60%
	4+3	3x	7,70%
	4+4	6x	15,40%
	3+5	2x	5,20%
	5+3	2x	5,20%
	4+5	12x	30,80%
	5+4	7x	17,90%
	5+5	6x	15,40%
Lymphknotenstatus	Entnommene Lymphknoten	Median 16,1	(1-47)
	Tumorbefallene Lymphknoten	Median 3,5	(0-21)
	pN0	13x	33,30%
	pN1	26x	69,20%
Resektionsstatus	R0	12x	30,80%
	R1	27x	69,20%

Tabelle 5: Postoperativer Status der Resektionsränder, Pathologie, Lymphknotenstatus und Gleason-Score, Blutverlust und Operationsdauer

16 Lymphknoten wurden im Mittel entfernt; die tatsächliche entnommene Zahl belief sich wegen der erschwerten intraoperativen Gegebenheiten auf 1 bis 47. Sowohl intraoperative Darmverletzungen als auch Läsionen des N. Obturatorius und des Ureters konnten vollständig vermieden werden.

Bei 5 Patienten (12,8%) kam es perioperativ zu Komplikationen (2x Clavien II, 3 x Clavien IIIa). Dabei handelt es sich um einen Subileus, der konservativ versorgt werden konnte, die einmalige Gabe zweier Erythrozytenkonzentrate und 3 Harnverhalte unmittelbar nach der Operation, die eine Katheteranlage erforderten.

8 (6-21) Tage betrug die durchschnittliche Katheterverweildauer während des stationären Aufenthaltes. Bei 13 Patienten (34,2%) trat postoperativ eine nachweisbare Anastomoseninsuffizienz auf, die durch radiomorphologische Kontrolle entdeckt wurde. Die mittlere Krankenhausverweildauer belief sich auf 11 (7-16) Tage.

Bei 9 von 39 Patienten (23,7%) wurden innerhalb von 90 Tagen Komplikationen beobachtet, bei den meisten Patienten kam es zu keinerlei Komplikationen. Bei 6 Patienten traten asymptotische Lymphozelen auf, bei ihnen genügte eine sonographische Kontrolle. Ein Fall erforderte die Anlage eines suprapubischen Dauerkatheters, da sich eine Anastomosenstriktur entwickelt hatte. Zwei Männer mussten nach ihrer Entlassung wieder stationär aufgenommen werden, einer zur Anlage eines Ureterkatheters aufgrund einer Harnstauungsniere, der andere zur laparoskopischen Fensterung einer symptomatischen Lymphozele. Bei einem Patienten war die Rekonstruktion des postoperativen Verlaufs nicht möglich.

Das mediane Follow-Up betrug 488 Tage, in dieser Zeit starben 3 von 39 Patienten. Die initiale Histopathologie eines der Verstorbenen wies ein sarkomatoid-entdifferenziertes Prostatakarzinom auf, bei einem zweiten der drei Verstorbenen musste der histopathologische Befund retrospektiv in ein entdifferenziertes Urothelkarzinom der prostatistischen Harnröhre geändert werden.

13 Patienten hatten im Rahmen des multimodalen Therapiekonzeptes eine adjuvante Radiatio der Prostatale und des Lymphabflussgebietes erhalten, eine Ra223-Therapie erhielten 13 Patienten, einer eine Samarium-Therapie. Bei 10 Männern wurde nur die antihormonelle Therapie fortgeführt, wobei 2 eine intermittierende Hormontherapie erhielten. In diesem heterogenen Patientenkollektiv sank der mittlere PSA-Wert von 52,5 ng/ml präoperativ auf 0,97 ng/ml.

## 5 Diskussion

Das Interesse an einer erweiterten Rolle der radikalen Prostatektomie beim metastasierten Prostatakarzinom nimmt stetig zu. Die vorliegende retrospektive, monozentrische Studie beschreibt die operative Durchführbarkeit der radikalen Prostatektomie beim primär metastasierten Prostatakarzinom.

Bei 39 Männern wurde das perioperative Ergebnis und die Komplikationen untersucht und bewertet. 59% der Patienten erlitten keinerlei Komplikationen, was bedeuten dürfte, dass die radikale Prostatektomie bei Männern mit metastasierten Prostatakarzinom praktikabel und sicher ist. Das analysierte Patientenkollektiv wies einen ausgedehnten Tumorbefall auf, der hierbei grundsätzlich zu einer deutlich erschwerten Durchführbarkeit der radikalen Prostatektomie führte. Die häufigsten Komplikationen waren auf die ausgedehnte Beckenlymphadenektomie zurückzuführen, die Prostataextirpation erhöhte die Morbidität nicht signifikant. Es traten in der vorliegenden Studie keine schweren intraoperativen Komplikationen auf. Bei insgesamt 9 von 30 Patienten (30%) wurden postoperativ Komplikationen beobachtet.

Eine intraoperative Bluttransfusion war nur bei zwei Patienten (5,2%) erforderlich, umliegende Organe wurden bei keinem Patienten verletzt. Mit 7,7% lag die intra- bzw. perioperative Transfusionsrate im Mittelfeld der in großen Meta-Analysen für die retropubische radikale Prostatektomie beschriebenen Transfusionsraten (Ficarra, Novara et al. 2009). Der mediane intraoperative Blutverlust von 300 ml und die mittleren Operationszeiten waren deutlich geringer als in der Literatur beschrieben (Ficarra, Novara et al. 2009).

Der in 69,2% der Fälle gefundene positive Resektionsrand liegt deutlich über den bisher publizierten Raten in einem Standardpatientenkollektiv (Kretschmer, Mandel et al. 2015). Da 89% unserer Patienten ein pT3-4 Prostatakarzinom entwickelt hatten, sind diese 69,2% weder unerwartet noch außergewöhnlich hoch verglichen mit den 42,6% in der Tewari et al. Metaanalyse (Tewari, Sooriakumaran et al. 2012).

Bei 34,2% der Patienten wurde nach im Mittel 8 Tagen radiologisch eine Anastomoseninsuffizienz während des stationären Aufenthaltes diagnostiziert, ein Ergebnis, das bisher publizierte Insuffizienzraten deutlich übersteigt. Schenk und Schneider beobachteten in einer Studie mit 752 Patienten nach 2 bis 8 Tagen in 41% der Fälle Insuffizienzen der vesikourethralen Anastomose, nach 9 bis 12 Tagen reduzierte sich diese Rate auf 16% der Fälle (Schenk 2010). Verglichen mit den 10% in der Metastudie von Tewari et al. war auch die Häufigkeit von Anastomoseninsuffizienzen höher (Tewari, Sooriakumaran et al. 2012). Da das mittlere Volumen des Prostatektomiepräparates mit 52 ml im Rahmen des Üblichen lag, kann die hohe Insuffizienzrate dadurch nicht erklärt werden. Allerdings kann der hohe Anteil lokal fortgeschrittener Tumore eine Erklärung liefern.

Das schwierige Operationsgebiet spiegelt sich auch bei der Lymphadenektomie wider. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten im Rahmen der (standardmäßig nicht extendierten) Lymphadenektomie lag in

unserem Patientenkollektiv zwischen 1 und 47 Lymphknoten, sie variiert also erheblich. Die mediane Anzahl der Lymphknoten (16,1) weist darauf hin, dass die ausgedehnte Beckenlymphadenektomie zufriedenstellend durchgeführt wurde. Die symptomatische Lymphozellenfrequenz von 5% ist vergleichbar mit den festgestellten 9,4% bei einer anderen Studie mit 434 Patienten, die einer ausgedehnten Lymphadenektomie unterzogen wurden. Einer Studie von Musch et al. zufolge ist die Beckenlymphadenektomie die Ursache einer maßgeblichen Anzahl von perioperativen Komplikationen bei der radikalen retropubischen Prostatektomie (Musch, Klevecka et al. 2008). Die Entstehung von Lymphozelen und die damit erforderlich werdenden Re-Interventionen und thromboembolischen Folgeschäden sind für die meisten dieser Komplikationen verantwortlich. Die Entstehung von Lymphozelen hing in dieser Studie vom Ausmaß der Beckenlymphadenektomie, der Anzahl der Lymphknoten und vom Operateur ab (Musch, Klevecka et al. 2008). Die Frequenz von Lymphozelen und Strikturen war in der vorliegenden Studie trotz deutlich erschwerter Operationsbedingungen niedriger, da nur ein erfahrener Operateur die Operation durchführte.

Keiner unserer Patienten erlitt eine Wundinfektion, also weniger als der Mittelwert von 2,8% für die offene Operation in der Metastudie von Tewari et al.; allerdings ist eine Beurteilung der Signifikanz angesichts der geringen Anzahl von Komplikationen schwierig (Tewari, Sooriakumaran et al. 2012).

Bei insgesamt 14 von 39 Patienten (35,9%) wurden postoperativ innerhalb von 90 Tagen Komplikationen beobachtet. Der Unterschied zu der von Augustin et al. festgestellten, kumulierten Rate von knapp 20% in ihrer prospektiven Untersuchung von peri- und postoperativen Komplikationen bei 1.243 Patienten in einem High-Volume-Zentrum lässt sich durch das unterschiedliche Patientenkollektiv erklären (Augustin, Hammerer et al. 2003): Unsere Studie wies vermehrt lokal fortgeschrittene Tumore auf (Tabelle 2).

Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 433 Tagen sank der mediane PSA-Wert des Patientenkollektivs durch die Kombination aus operativer, antihormoneller und individueller multimodaler Therapie von 52,5 ng/ml auf 0,9 ng/ml. Dieser Wert kann aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit und des individuell unterschiedlichen adjuvanten Therapieschemas sicherlich nur als angenäherte Orientierung dienen.

Da unsere Kohorte und die Metastudie von Tewari et al. ähnliche Inzidenzen bei allen anderen spezifischen Komplikationen aufwiesen, ist die Schlussfolgerung, dass die radikale Prostatektomie bei Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom sicher durchführbar ist, berechtigt (Tewari, Sooriakumaran et al. 2012). Jegliche zusätzliche Morbidität im Vergleich zur Operation bei Standardindikationen kann wahrscheinlich auf die ausgedehnte Beckenlymphadenektomie zurückgeführt werden. Die aktuellen EAU-Richtlinien empfehlen die ausgedehnte Beckenlymphadenektomie bei allen Hoch-Risiko-Patienten; die Operation beim metastasierten Karzinom ist dabei nicht mit einer höheren Morbidität als beim Hoch-Risiko lokalisierten Prostatakarzinom verbunden (European Association 2018).

Die vorliegende Studie hat starke Limitationen, die im Folgenden diskutiert werden sollen. Alle Patienten wurden nach dem Ermessen des Operateurs ausgewählt, daher sind signifikante Verzerrungen bei der Auswahl wahrscheinlich, die Ergebnisse können daher nicht für alle Männer mit Prostatakarzinom angewendet werden. Auch das Fehlen eines Leistungsstatus limitiert die Aussagekraft der Studie, denn es ist wahrscheinlich, dass diese Männer fitter waren als die Gesamtbevölkerung mit metastasiertem Karzinom. Weitere Einschränkungen sind die kleine Patientenzahl, die Heterogenität der Gruppe und die relativ kurze Verlaufsuntersuchung.

Im Wesentlichen zeigt diese Studie die Ergebnisse eines erfahrenen Operateurs bei sorgfältig ausgewählten Patienten, sie kann jedoch nicht auf alle Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom übertragen werden. Ein positiver Aspekt unserer retrospektiven Analyse ist die monozentrische Durchführung und die Analyse von Daten eines einzelnen Operateurs. Kretschmer et al. zeigten, dass die Erfahrung des Chirurgen großen positiven Einfluss auf die Operationsdauer und die pathologischen und funktionalen Ergebnisse hat (Kretschmer, Mandel et al. 2015).

Beim Vergleich von Patienten mit Prostatakarzinom und Knochenmetastasen, die mit radikaler Prostatektomie behandelt wurden, zu einer Kontrollgruppe, die einer androgenen Deprivationstherapie unterzogen wurden, fanden Heidenreich et al., dass die tumorspezifische Überlebensrate bei den operativ therapierten Patienten höher war (95.6% zu 84.2%;  $p = 0.043$ ), auch wenn die Studie durch eine kurze Nachbeobachtungszeit und eingeschränkte Objektivität bei der Auswahl beschränkt aussagekräftig war. Die Gesamtkomplikationsrate war 5/23 (21,7%), allerdings wurde keine umfassende Beurteilung aller bekannter Komplikationen durchgeführt (Heidenreich, Pfister et al. 2015).

Verschiedene Beobachtungsstudien an Patienten mit regionalem Lymphknotenbefall deuten eine höhere Überlebensrate durch die Operation an. So billigen die aktuellen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) die Operation als Behandlungsoption bei N1-Prostatakarzinom im Rahmen der multimodalen Therapie (Gakis, Boorjian et al. 2014, Heidenreich, Bastian et al. 2014, European Association 2018). In der Tat zeigen jüngste Umfragen bei EAU-Mitgliedern, dass zwei Drittel der praktizierenden europäischen Urologen die operative Variante bevorzugen (Surcel, Sooriakumaran et al. 2015).

Die aktuellen deutschen S3-Leitlinien empfehlen eine Androgendeprivationstherapie in Kombination mit Docetaxel oder Abiraterone als Therapie der Wahl beim Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen (Mottet, Bellmunt et al. 2017, Heidenreich, Miller et al. 2018). Allerdings erleiden mehr als ein Drittel der Patienten ohne Behandlung des Primärtumors durch die lokale Progression des Prostatakarzinoms signifikante Komplikationen im unteren Harntrakt (Alemayehu, Buysman et al. 2010, Won, Gurney et al. 2013). In fortgeschrittenen Stadien kommt es trotz früher Androgendeprivationstherapie zu lokalen Symptomen (zum Beispiel Makrohämaturie, Schmerz), die oft wiederholte transurethrale Eingriffe bei den Patienten erforderlich machen, die nicht radikal operiert wurden (Grimm, Kamphausen et al. 2002).

Dies wird auch in der Studie von Heidenreich et al. bestätigt: Die zytoreduktive radikale Prostatektomie führt zu signifikant verringerten Komplikationsraten des unteren und oberen Harntraktes (Heidenreich, Pfister et al. 2015). Bei keinem der Patienten, die mittels zytoreduktiver radikaler Prostatektomie behandelt wurden, kam es zu, durch lokale Progression verursachten, Komplikationen. Dagegen litten fast ein Drittel der Patienten, bei denen keine operative Therapie durchgeführt wurde, unter diversen Folgeschäden wie Verschlüssen des unteren Harntraktes, stärkere Blutungen, Koagelbildungen in der Blase und Anämien. Auch wenn diese Folgen durch chirurgische Maßnahmen beseitigt oder gelindert werden konnten, sind diese wiederum mit einem erhöhten Risiko weiterer Folgeschäden wie Inkontinenz, Harnverhalt und Koagelretention verbunden (Aus, Hugosson et al. 1995, Crain, Amling et al. 2004, Won, Gurney et al. 2013). Diese präventive Wirkung der zytoreduktiven radikalen Prostatektomie wird von anderen Studien bestätigt (Steinberg, Epstein et al. 1990, Grimm, Kamphausen et al. 2002, Gjertson, Asher et al. 2007, Qin, Ma et al. 2012, Won, Gurney et al. 2013, Heidenreich, Pfister et al. 2015).

Won et al. untersuchten das Ergebnis von 263 Patienten mit Prostatakarzinom, die sich nach einer radikalen Prostatektomie, nach einer externen Strahlentherapie oder ohne jegliche vorhergehende lokale Behandlung einer Androgendeprivationstherapie unterzogen hatten. Die Inzidenz lokaler Komplikationen wurde durch die radikale Prostatektomie im Vergleich zu Patienten, die sich keiner lokalen operativen Therapie unterzogen, signifikant reduziert (20% vs. 54,3%,  $p=0.001$ ). Zu einer entsprechenden Reduzierung der Komplikationen kam es auch bei Patienten, die einer Strahlentherapie unterzogen worden waren (20% vs. 46,7%,  $p=0.007$ ). Zu einer Blasenaustrittsobstruktion kam es in 4,4%, 35,6% und 42,8% der Fälle, wenn eine radikale Prostatektomie, eine externe Strahlentherapie oder keine Lokalbehandlung durchgeführt worden war (Won, Gurney et al. 2013).

Entsprechende Ergebnisse wurden von Steinberg et al. bestätigt, die das Risiko einer lokalen Progression des Prostatakarzinoms und erforderlich werdender chirurgischer Interventionen mit 3% der Fälle nach radikaler Prostatektomie, 43% nach externer Strahlentherapie und 46% ohne Lokalbehandlung angeben (Steinberg, Epstein et al. 1990).

Trotz zahlreicher weiterer experimenteller Studien, die die Wirkung einer maximal zytoreduktiven Therapie auch in der metastasierten Situation unterstützen (Liu, Laitinen et al. 2009, Tzelepi, Efstathiou et al. 2011, Haffner, Mosbruger et al. 2013), sollte man sich nicht über die Tatsache täuschen, dass es sich bei der radikalen Prostatektomie beim primär metastasierten Patienten immer um ein individuelles und experimentelles Therapiekonzept handelt, welches bis dato nicht durch prospektive Daten gestützt ist. Die einzige bisher durchgeführte prospektive Studie von Steuber und Mitarbeitern aus Hamburg zeigte eine signifikant bessere Beherrschung der lokalen Probleme ohne onkologischen Benefit (Steuber, Berg et al. 2017).

Das Therapiekonzept der radikalen Prostatektomie beim primär metastasierten Prostatakarzinom fußt unter anderem auf den Erkenntnissen zahlreicher experimenteller Studien. So untersuchten Haffner et al. ossäre

Metastasen und prostatistische Tumorherde während des Fortschreitens der Erkrankung und post mortem mittels „whole-genome sequencing“ und molekularer pathologischer Analyse, um die Entwicklung des letalen Zellklones vom Primärtumor zur Metastase zu verfolgen. Sie beobachteten, dass der letztendlich letale Zellklon aus einem kleinen, niedrigmalignen Prostatakarzinomherd entsprang und nicht aus dem großen, hochmalignem Primärkarzinom oder einer Lymphknotenmetastase (Haffner, Mosbrugger et al. 2013).

Liu et al. zeigten durch hochauflösende SNPs (single nucleotide polymorphism) und Untersuchung der Genkopien, dass die meisten, wenn nicht alle, metastasierenden Prostatakarzinome monoklonale Ursprünge haben und ein einzigartiges, unverkennbares Kopiermuster des Mutterkarzinoms aufrechterhalten und gleichzeitig eine variable Anzahl von separaten, subklonischen, nachhaltigen Veränderungen anhäufen. Es wurde kein Zusammenhang gefunden zwischen dem anatomischen Sitz der Metastasen und dem Änderungsmuster der genetischen Kopie. Tier- und zytogenetische Studien der Metastasierung und kürzlich gefundene Information vom einzelnen Genlocus beim Prostatakarzinom und anderen metastasierenden Tumoren deuten darauf hin, dass trotz genomischer Heterogenität die meisten metastasierenden Tumore aus einer einzigen Vorläufertumorzelle entstehen (Liu, Laitinen et al. 2009).

Beide Arbeitsgruppen schlussfolgerten, dass alle Metastasen einen identischen klonalen Ursprung besitzen und somit aus dem Primärtumor entstammen. Eine von den jeweiligen Metastasen ausgehende Metastasierung finde nicht statt (Liu, Laitinen et al. 2009).

Aus der Datenbank der Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), deren Register circa 28% der US-Bevölkerung erfassen und die Demographie, Tumorlokalisation, Histologie, Grad und Stadium und erfolgte Behandlung aufzeichnen, konnten erste retrospektive Ergebnisse der radikalen Prostatektomie beim metastasierten Prostatakarzinom gewonnen werden (Culp, Schellhammer et al. 2014). Da der Mortalitätsstatus fast aller Fälle bekannt ist, können die Überlebenszeiten genau bestimmt werden (Harlan and Hankey 2003). 8.185 Patienten mit radiologisch oder histologisch gesicherten Prostatakarzinom des Stadium IV (M1a-c) wurden von Culp et al. nach der durchgeführten Therapie selektiert. 7.811 Patienten wurden weder chirurgisch noch durch Bestrahlung (NSR) behandelt, 245 wurden einer radikalen Prostatektomie unterzogen, 129 erhielten eine Brachytherapie. Patienten, die eine radikale Prostatektomie erhalten hatten, wiesen signifikant höhere Gesamt- als auch krankheitsspezifische Überlebensraten auf: 67,4% und 75,8% im Vergleich zu 52,6% und 61,3% bei Brachytherapie und 22,5% und 48,7% bei keinerlei Therapie. Sowohl radikale Prostatektomie als auch Brachytherapie senkten auch die ursachenspezifische Mortalität (Culp, Schellhammer et al. 2014). Die Grenzen der Aussagekraft dieser Studie müssen allerdings einbezogen werden. Neben den fehlenden Informationen zu ECOG-Status, Co-Morbidität, Dosierung und Zeitpunkt der Chemo- und antihormonellen Therapie und zum Ausmaß der Metastasierung ist zu berücksichtigen, dass diese retrospektive Analyse einem Selektionsbias unterliegt (Bevorzugung jüngerer Patienten mit geringerer Metastasierung) und die Stadieneinteilung nicht korrekt erfolgt sein könnte (Culp, Schellhammer et al. 2014).

Die Daten des Münchner Krebsregisters untermauern diese Ergebnisse. Von 1.538 Patienten, bei denen im Zeitraum von 1998 bis 2010 im Erfassungsbereich des Münchner Tumor Registers (4,6 Millionen Einwohner) ein metastasierendes Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, wurden 74 (5%) einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Gruppe war mit 55% signifikant höher als die 21% der Nicht-radikalen Prostatektomie-Gruppe ( $p < 0.01$ ) (Gratzke, Engel et al. 2014). Obwohl diese Daten auf einen signifikanten und reproduzierbaren Vorteil für Patienten mit neu diagnostizierten, metastasierten Prostatakarzinom durch die radikale Prostatektomie hindeuten, müssen einige Einschränkungen erörtert werden. Es fehlten in beiden Studien Angaben zum Leistungsstand, zu Komorbidität, Dosierung und Zeitpunkt der Chemo- und antihormonellen Therapie, zur seitenspezifischen externen Strahlentherapie und zum Ausmaß der Knochenmetastasierung. Es könnten gesündere Patienten mit geringerer Metastasierung ausgewählt worden sein und dadurch die höhere Überlebensrate verursacht haben. Entscheidend jedoch ist, dass 3-5% mit 95% verglichen wurden, und 3-5% „hochselektierte“ Patienten den Nutzen der extraperitonealen Prostatektomie beim metastasierten Prostatakarzinom nicht rechtfertigen.

Zusammenfassend weist die vorliegende Studie nach, dass auch in der primär metastasierten Situation die radikale, retropubische Prostatektomie ein sicheres Verfahren darstellt. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Operation bei dieser Patientengruppe äußerst schwierig ist und von einer signifikant erhöhten Komplikations- und Anastomoseninsuffizienzrate begleitet ist.

Auch wenn zahlreiche experimentelle Studien die maximal zytoreduktive Therapie auch im metastasierten Stadium untermauern, muss klar sein, dass die radikale Prostatektomie bei metastasierten Patienten ein nicht durch prospektive Studien gestütztes, experimentelles und individuelles Verfahren bleibt. Obwohl es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Analyse handelt, liefert sie den Beweis, dass die radikale Prostatektomie beim metastasierten Prostatakarzinom ein sicheres Verfahren ist. Inwieweit die Operation zu einem onkologischen Benefit für die Patienten führt, ist zurzeit Gegenstand laufender randomisierter, kontrollierter Studien (NCT01751438, NCT02454543).

## 6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war die Evaluation der intra- und postoperativen Verläufe von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die einer retropubischen radikalen Prostatektomie im Rahmen eines experimentellen Ansatzes unterzogen wurden. Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass sowohl intraoperative Komplikationen, wie die Vermeidung von Verletzungen von Darm, Nervus Obturatorius und des Ureters, als auch postoperative Komplikationen mit nur 12,8% während des stationären Aufenthaltes niedrig waren. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus betrug 11 (7-16) Tage.

Im Rahmen der postoperativen Komplikationen über einen Zeitraum von 90 Tagen kam es bei 9 von 39 Patienten (23,7%) zu Komplikationen, meistens geringfügiger Art. Während des Follow-Ups von median 488 Tagen verstarben 3 von 39 Patienten. 13 Patienten hatten im Rahmen des multimodalen Therapiekonzeptes eine adjuvante Radiatio der Prostataloge und des Lymphabflussgebietes erhalten, weitere 13 Patienten eine Ra223-Therapie, ein Patient erhielt eine Samarium-Therapie. Bei 10 Männern wurde nur die antihormonelle Therapie fortgeführt, von denen 2 eine intermittierende Hormontherapie erhielten. In diesem heterogenen Patientenkollektiv sank der mittlere PSA-Wert von 52,5 ng/ml präoperativ auf 0,97 ng/ml.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie werden von zahlreichen anderen Studien bestätigt. Bei guter Selektion der Patienten und bei Durchführung der Operation von einem erfahrenen Operateur scheint sowohl die Gesamt- als auch die spezifische Komplikationsrate dabei nicht höher als bei der radikalen Prostatektomie nach Standardindikationen zu sein.

Allerdings sollten diese Daten nicht als Beweis für die generelle, standardisierte Anwendung der radikalen Prostatektomie beim metastasierten Prostatakarzinom dienen. Es handelt sich um eine experimentelle Therapie, die nur im Rahmen einer klinischen Studie angewendet werden sollte. Die radikale Prostatektomie muss daher beim metastasierten Prostatakarzinom immer als Bestandteil in eine individuelle, multimodale Therapie integriert sein, sie ist weder gängige Lehrmeinung noch übliche Praxis. Nur randomisierte, prospektive Studien werden letztendlich entscheiden, ob die radikale Prostatektomie beim primär metastasierten Prostatakarzinom die Prognose günstig beeinflusst und einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat.

## 7 Literaturverzeichnis

Alemayehu, B., E. Buysman, D. Parry, L. Becker and F. Nathan (2010). "Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population." J Med Econ **13**(2): 351-361.

Augustin, H., P. Hammerer, M. Graefen, J. Palisaar, J. Noldus, S. Fernandez and H. Huland (2003). "Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002." Eur Urol **43**(2): 113-118.

Aus, G., J. Hugosson and L. Norlen (1995). "Need for hospital care and palliative treatment for prostate cancer treated with noncurative intent." J Urol **154**(2 Pt 1): 466-469.

Bader, P., F. C. Burkhard, R. Markwalder and U. E. Studer (2003). "Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure?" J Urol **169**(3): 849-854.

Boorjian, S. A., R. H. Thompson, S. Siddiqui, S. Bagniewski, E. J. Bergstralh, R. J. Karnes, I. Frank and M. L. Blute (2007). "Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era." J Urol **178**(3 Pt 1): 864-870; discussion 870-861.

Briganti, A., R. J. Karnes, L. F. Da Pozzo, C. Cozzarini, U. Capitanio, A. Gallina, N. Suardi, M. Bianchi, M. Tutolo, A. Salonia, N. Di Muzio, P. Rigatti, F. Montorsi and M. Blute (2011). "Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis." Eur Urol **59**(5): 832-840.

Bristow, R. E., R. S. Tomacruz, D. K. Armstrong, E. L. Trimble and F. J. Montz (2002). "Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis." J Clin Oncol **20**(5): 1248-1259.

Cadeddu, J. A., A. W. Partin, J. I. Epstein and P. C. Walsh (1997). "Stage D1 (T1-3, N1-3, M0) prostate cancer: a case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy." Urology **50**(2): 251-255.

Ceelen, W., P. Pattyn and M. Mareel (2014). "Surgery, wound healing, and metastasis: recent insights and clinical implications." Crit Rev Oncol Hematol **89**(1): 16-26.

Center, M. M., A. Jemal, J. Lortet-Tieulent, E. Ward, J. Ferlay, O. Brawley and F. Bray (2012). "International variation in prostate cancer incidence and mortality rates." Eur Urol **61**(6): 1079-1092.

Crain, D. S., C. L. Amling and C. J. Kane (2004). "Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer." J Urol **171**(2 Pt 1): 668-671.

Crispen, P. L. and M. L. Blute (2012). "Role of cytoreductive nephrectomy in the era of targeted therapy for renal cell carcinoma." Curr Urol Rep **13**(1): 38-46.

Culp, S. H., P. F. Schellhammer and M. B. Williams (2014). "Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study." Eur Urol **65**(6): 1058-1066.

Dindo, D., N. Demartines and P. A. Clavien (2004). "Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey." Ann Surg **240**(2): 205-213.

Engel, J., P. J. Bastian, H. Baur, V. Beer, C. Chaussy, J. E. Gschwend, R. Oberneder, K. H. Rothenberger, C. G. Stief and D. Holzel (2010). "Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer." Eur Urol **57**(5): 754-761.

Esquivel, J., R. Sticca, P. Sugarbaker, E. Levine, T. D. Yan, R. Alexander, D. Baratti, D. Bartlett, R. Barone, P. Barrios, S. Bieligk, P. Bretcha-Boix, C. K. Chang, F. Chu, Q. Chu, S. Daniel, E. de Bree, M. Deraco, L. Dominguez-Parra, D. Elias, R. Flynn, J. Foster, A. Garofalo, F. N. Gilly, O. Glehen, A. Gomez-Portilla, L. Gonzalez-Bayon, S. Gonzalez-Moreno, M. Goodman, V. Gushchin, N. Hanna, J. Hartmann, L. Harrison, R. Hoefler, J. Kane, D. Kecmanovic, S. Kelley, J. Kuhn, J. Lamont, J. Lange, B. Li, B. Loggie, H. Mahteme, G. Mann, R. Martin, R. A. Misih, B. Moran, D. Morris, L. Onate-Ocana, N. Petrelli, G. Philippe, J. Pingpank, A. Pitroff, P. Piso, M. Quinones, L. Riley, L. Rutstein, S. Saha, S. Alrawi, A. Sardi, S. Schneebaum, P. Shen, D. Shibata, J. Spellman, A. Stojadinovic, J. Stewart, J. Torres-Melero, T. Tuttle, V. Verwaal, J. Villar, N. Wilkinson, R. Younan, H. Zeh, F. Zoetmulder, G. Sebbag and M. Society of Surgical Oncology Annual (2007). "Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology." Ann Surg Oncol **14**(1): 128-133.

European Association, U. (2018). European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition. Arnhem, The Netherlands, European Association of Urology Guidelines Office.

Ficarra, V., G. Novara, W. Artibani, A. Cestari, A. Galfano, M. Graefen, G. Guazzoni, B. Guillonneau, M. Menon, F. Montorsi, V. Patel, J. Rassweiler and H. Van Poppel (2009). "Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies." Eur Urol **55**(5): 1037-1063.

Fizazi, K. and K. N. Chi (2017). "Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer." N Engl J Med **377**(17): 1697-1698.

Flanigan, R. C., S. E. Salmon, B. A. Blumenstein, S. I. Bearman, V. Roy, P. C. McGrath, J. R. Caton, Jr., N. Munshi and E. D. Crawford (2001). "Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer." N Engl J Med **345**(23): 1655-1659.

Frohmuller, H. G., M. Theiss, A. Manseck and M. P. Wirth (1995). "Survival and quality of life of patients with stage D1 (T1-3 pN1-2 M0) prostate cancer. Radical prostatectomy plus androgen deprivation versus androgen deprivation alone." Eur Urol **27**(3): 202-206.

Gakis, G., S. A. Boorjian, A. Briganti, S. Joniau, G. Karazanashvili, R. J. Karnes, A. Mattei, S. F. Shariat, A. Stenzl, M. Wirth and C. G. Stief (2014). "The role of radical prostatectomy and lymph node dissection in lymph node-positive prostate cancer: a systematic review of the literature." Eur Urol **66**(2): 191-199.

Gerber, G. S., R. A. Thisted, G. W. Chodak, F. H. Schroder, H. G. Frohmuller, P. T. Scardino, D. F. Paulson, A. W. Middleton, Jr., D. B. Rukstalis, J. A. Smith, Jr., M. Ohori, M. Theiss and P. F. Schellhammer (1997). "Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis." Eur Urol **32**(4): 385-390.

Ghavamian, R., E. J. Bergstralh, M. L. Blute, J. Slezak and H. Zincke (1999). "Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison." J Urol **161**(4): 1223-1227; discussion 1227-1228.

Gjertson, C. K., K. P. Asher, J. D. Sclar, E. T. Goluboff, C. A. Olsson, M. C. Benson and J. M. McKiernan (2007). "Local control and long-term disease-free survival for stage D1 (T2-T4N1-N2M0) prostate cancer after radical prostatectomy in the PSA era." Urology **70**(4): 723-727.

Glehen, O., F. Mohamed and F. N. Gilly (2004). "Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia." Lancet Oncol **5**(4): 219-228.

Gratzke, C., J. Engel and C. G. Stief (2014). "Role of radical prostatectomy in clinically non-organ-confined prostate cancer." Curr Urol Rep **15**(11): 455.

Gratzke, C., J. Engel and C. G. Stief (2014). "Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry." Eur Urol **66**(3): 602-603.

Grimm, M. O., S. Kamphausen, H. Hugenschmidt, M. Stephan-Odenthal, R. Ackermann and T. A. Vogeli (2002). "Clinical outcome of patients with lymph node positive prostate cancer after radical prostatectomy versus androgen deprivation." Eur Urol **41**(6): 628-634; discussion 634.

Group, E. B. C. T. C. (1998). "Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group." Lancet **352**(9132): 930-942.

Haffner, M. C., T. Mosbrugger, D. M. Esopi, H. Fedor, C. M. Heaphy, D. A. Walker, N. Adejola, M. Gurel, J. Hicks, A. K. Meeker, M. K. Halushka, J. W. Simons, W. B. Isaacs, A. M. De Marzo, W. G. Nelson and S. Yegnasubramanian (2013). "Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer." J Clin Invest **123**(11): 4918-4922.

Harlan, L. C. and B. F. Hankey (2003). "The surveillance, epidemiology, and end-results program database as a resource for conducting descriptive epidemiologic and clinical studies." J Clin Oncol **21**(12): 2232-2233.

Heidenreich, A., P. J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, T. van der Kwast, M. Mason, V. Matveev, T. Wiegel, F. Zattoni, N. Mottet and U. European Association of (2014). "EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer." Eur Urol **65**(2): 467-479.

Heidenreich, A., K. Miller, C. Ohlmann, G. von Amsberg, B. Wörmann and S. Zastrow. (2018). "Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms." Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 20.05.2019)

Heidenreich, A., D. Pfister and D. Porres (2015). "Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study." J Urol **193**(3): 832-838.

James, N. D., J. S. de Bono, M. R. Spears, N. W. Clarke, M. D. Mason, D. P. Dearnaley, A. W. S. Ritchie, C. L. Amos, C. Gilson, R. J. Jones, D. Matheson, R. Millman, G. Attard, S. Chowdhury, W. R. Cross, S. Gillissen, C. C. Parker, J. M. Russell, D. R. Berthold, C. Brawley, F. Adab, S. Aung, A. J. Birtle, J. Bowen, S. Brock, P. Chakraborti, C. Ferguson, J. Gale, E. Gray, M. Hingorani, P. J. Hoskin, J. F. Lester, Z. I. Malik, F. McKinna, N. McPhail, J. Money-Kyrle, J. O'Sullivan, O. Parikh, A. Protheroe, A. Robinson, N. N. Srihari, C. Thomas, J. Wagstaff, J. Wylie, A. Zarkar, M. K. B. Parmar, M. R. Sydes and S. Investigators (2017). "Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy." N Engl J Med **377**(4): 338-351.

James, N. D., M. R. Spears and M. R. Sydes (2017). "Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer." N Engl J Med **377**(17): 1696-1697.

James, N. D., M. R. Sydes, N. W. Clarke, M. D. Mason, D. P. Dearnaley, M. R. Spears, A. W. Ritchie, C. C. Parker, J. M. Russell, G. Attard, J. de Bono, W. Cross, R. J. Jones, G. Thalmann, C. Amos, D. Matheson, R. Millman, M. Alzouebi, S. Beesley, A. J. Birtle, S. Brock, R. Cathomas, P. Chakraborti, S. Chowdhury, A. Cook, T. Elliott, J. Gale, S. Gibbs, J. D. Graham, J. Hetherington, R. Hughes, R. Laing, F. McKinna, D. B. McLaren, J. M. O'Sullivan, O. Parikh, C. Peedell, A. Protheroe, A. J. Robinson, N. Srihari, R. Srinivasan, J. Staffurth, S. Sundar, S. Tolan, D. Tsang, J. Wagstaff, M. K. Parmar and S. investigators (2016). "Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial." Lancet **387**(10024): 1163-1177.

Kennecke, H. F. and M. Keyes (2014). "Surgical management of node-positive prostate cancer: perspectives from breast oncology." Eur Urol **66**(2): 202-203.

Kretschmer, A., P. Mandel, A. Buchner, C. G. Stief and D. Tilki (2015). "Surgical learning curve for open radical prostatectomy: Is there an end to the learning curve?" World J Urol **33**(11): 1721-1727.

Kyriakopoulos, C. E., Y. H. Chen, M. A. Carducci, G. Liu, D. F. Jarrard, N. M. Hahn, D. H. Shevrin, R. Dreicer, M. Hussain, M. Eisenberger, M. Kohli, E. R. Plimack, N. J. Vogelzang, J. Picus, M. M. Cooney, J. A. Garcia, R. S. DiPaola and C. J. Sweeney (2018). "Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial." J Clin Oncol **36**(11): 1080-1087.

Liu, W., S. Laitinen, S. Khan, M. Vihinen, J. Kowalski, G. Yu, L. Chen, C. M. Ewing, M. A. Eisenberger, M. A. Carducci, W. G. Nelson, S. Yegnasubramanian, J. Luo, Y. Wang, J. Xu, W. B. Isaacs, T. Visakorpi and G. S. Bova (2009). "Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer." Nat Med **15**(5): 559-565.

Loblaw, D. A., K. S. Virgo, R. Nam, M. R. Somerfield, E. Ben-Josef, D. S. Mendelson, R. Middleton, S. A. Sharp, T. J. Smith, J. Talcott, M. Taplin, N. J. Vogelzang, J. L. Wade, 3rd, C. L. Bennett, H. I. Scher and O. American Society of Clinical (2007). "Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline." J Clin Oncol **25**(12): 1596-1605.

Mejean, A., A. Ravaud, S. Thezenas, S. Colas, J. B. Beauval, K. Bensalah, L. Geoffrois, A. Thierry-Vuillemin, L. Cormier, H. Lang, L. Guy, G. Gravis, F. Rolland, C. Linassier, E. Lechevallier, C. Beisland, M. Aitchison, S. Oudard, J. J. Patard, C. Theodore, C. Chevreau, B. Laguerre, J. Hubert, M. Gross-Goupil, J. C. Bernhard, L. Albiges, M. O. Timsit, T. Lebreton and B. Escudier (2018). "Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma." N Engl J Med **379**(5): 417-427.

Messing, E. M., J. Manola, J. Yao, M. Kiernan, D. Crawford, G. Wilding, P. A. diSantAgnese, D. Trump and E. S. T. Eastern Cooperative Oncology Group study (2006). "Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy." Lancet Oncol **7**(6): 472-479.

Mickisch, G. H., A. Garin, H. van Poppel, L. de Puijck, R. Sylvester, R. European Organisation for and G. Treatment of Cancer Genitourinary (2001). "Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial." Lancet **358**(9286): 966-970.

Mottet, N., J. Bellmunt, M. Bolla, E. Briers, M. G. Cumberbatch, M. De Santis, N. Fossati, T. Gross, A. M. Henry, S. Joniau, T. B. Lam, M. D. Mason, V. B. Matveev, P. C. Moldovan, R. C. N. van den Bergh, T. Van den Broeck, H. G. van der Poel, T. H. van der Kwast, O. Rouviere, I. G. Schoots, T. Wiegel and P. Cornford (2017). "EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent." Eur Urol **71**(4): 618-629.

Musch, M., V. Klevecka, U. Roggenbuck and D. Kroepfl (2008). "Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006." J Urol **179**(3): 923-928; discussion 928-929.

Nitta, T. and K. Sato (1995). "Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas." Cancer **75**(11): 2727-2731.

Ost, P., A. Bossi, K. Decaestecker, G. De Meerleer, G. Giannarini, R. J. Karnes, M. Roach, 3rd and A. Briganti (2015). "Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature." Eur Urol **67**(5): 852-863.

Polcher, M., O. Zivanovic and D. S. Chi (2014). "Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer." Womens Health (Lond) **10**(2): 179-190.

Qin, X. J., C. G. Ma, D. W. Ye, X. D. Yao, S. L. Zhang, B. Dai, H. L. Zhang, Y. J. Shen, Y. Zhu, Y. P. Zhu, G. H. Shi, W. J. Xiao, G. W. Lin and G. P. Swanson (2012). "Tumor cytoreduction results in better response to androgen ablation--a preliminary report of palliative transurethral resection of the prostate in metastatic hormone sensitive prostate cancer." Urol Oncol **30**(2): 145-149.

Schenk, M., Schneider, T. (2010). "Einfache und effektive Beurteilung der Anastomose nach radikaler retropubischer Prostatektomie." Der Urologe **Volume 49**(Issue 3): 364-368.

Schiavina, R., M. Borghesi, E. Brunocilla, F. Manferrari, M. Fiorentino, V. Vagnoni, A. Baccos, C. V. Pultrone, G. C. Rocca, S. Rizzi and G. Martorana (2013). "Differing risk of cancer death among patients with lymph node metastasis after radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: identification of risk categories according to number of positive nodes and Gleason score." BJU Int **111**(8): 1237-1244.

Schroder, F. H., K. H. Kurth, S. D. Fossa, W. Hoekstra, P. P. Karthaus, M. Debois, L. Collette, R. Members of the European Organisation for the and G. Treatment of Cancer Genito-urinary (2004). "Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846--a phase III study." J Urol **172**(3): 923-927.

Shao, Y. H., S. Kim, D. F. Moore, W. Shih, Y. Lin, M. Stein, I. Y. Kim and G. L. Lu-Yao (2014). "Cancer-specific survival after metastasis following primary radical prostatectomy compared with radiation therapy in prostate cancer patients: results of a population-based, propensity score-matched analysis." Eur Urol **65**(4): 693-700.

Sooriakumaran, P., J. Karnes, C. Stief, B. Copsey, F. Montorsi, P. Hammerer, B. Beyer, M. Moschini, C. Gratzke, T. Steuber, N. Suardi, A. Briganti, L. Manka, T. Nyberg, S. J. Dutton, P. Wiklund and M. Graefen (2016). "A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation." Eur Urol **69**(5): 788-794.

Steinberg, G. D., J. I. Epstein, S. Piantadosi and P. C. Walsh (1990). "Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: the Johns Hopkins experience 1974 to 1987." J Urol **144**(6): 1425-1432.

Steuber, T., K. D. Berg, M. A. Roder, K. Brasso, P. Iversen, H. Huland, A. Tiebel, T. Schlomm, A. Haese, G. Salomon, L. Budaus, D. Tilki, H. Heinzer, M. Graefen and P. Mandel (2017). "Does Cytoreductive Prostatectomy Really Have an Impact on Prognosis in Prostate Cancer Patients with Low-volume Bone Metastasis? Results from a Prospective Case-Control Study." Eur Urol Focus **3**(6): 646-649.

Steuber, T., L. Budaus, J. Walz, K. C. Zorn, T. Schlomm, F. Chun, S. Ahyai, M. Fisch, G. Sauter, H. Huland, M. Graefen and A. Haese (2011). "Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study." BJU Int **107**(11): 1755-1761.

Surcel, C. I., P. Sooriakumaran, A. Briganti, P. J. De Visschere, J. J. Futterer, P. Ghadjar, H. Isbarn, P. Ost, G. Ploussard, R. C. van den Bergh, I. M. van Oort, O. Yossepowitch, J. P. Sedelaar, G. Giannarini, P. Members of Prostate Cancer Working Group of Young Academic Urologists Working and U. Members of Young Urologists Office of European Association of (2015). "Preferences in the management of high-risk prostate cancer among urologists in Europe: results of a web-based survey." BJU Int **115**(4): 571-579.

Sweeney, C. J., Y. H. Chen, M. Carducci, G. Liu, D. F. Jarrard, M. Eisenberger, Y. N. Wong, N. Hahn, M. Kohli, M. M. Cooney, R. Dreicer, N. J. Vogelzang, J. Picus, D. Shevrin, M. Hussain, J. A. Garcia and R. S. DiPaola (2015). "Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer." N Engl J Med **373**(8): 737-746.

- Temple, L. K., L. Hsieh, W. D. Wong, L. Saltz and D. Schrag (2004). "Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer." J Clin Oncol **22**(17): 3475-3484.
- Tewari, A., P. Sooriakumaran, D. A. Bloch, U. Seshadri-Kreaden, A. E. Hebert and P. Wiklund (2012). "Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy." Eur Urol **62**(1): 1-15.
- Tzelepi, V., E. Efstathiou, S. Wen, P. Troncoso, M. Karlou, C. A. Pettaway, L. L. Pisters, A. Hoang, C. J. Logothetis and L. C. Pagliaro (2011). "Persistent, biologically meaningful prostate cancer after 1 year of androgen ablation and docetaxel treatment." J Clin Oncol **29**(18): 2574-2581.
- Verhagen, P. C., F. H. Schroder, L. Collette and C. H. Bangma (2010). "Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review." Eur Urol **58**(2): 261-269.
- Wirth, M., T. Tammela, V. Cicalese, F. Gomez Veiga, K. Delaere, K. Miller, A. Tubaro, M. Schulze, F. Debruyne, H. Huland, A. Patel, F. Lecouvet, C. Caris and W. Witjes (2015). "Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS)." Eur Urol **67**(3): 482-491.
- Won, A. C., H. Gurney, G. Marx, P. De Souza and M. I. Patel (2013). "Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer." BJU Int **112**(4): E250-255.
- Wu, J. N., K. M. Fish, C. P. Evans, R. W. Devere White and M. A. Dall'Era (2014). "No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period." Cancer **120**(6): 818-823.
- Yossepowitch, O., F. J. Bianco, Jr., S. E. Eggener, J. A. Eastham, H. I. Scher and P. T. Scardino (2007). "The natural history of noncastrate metastatic prostate cancer after radical prostatectomy." Eur Urol **51**(4): 940-947; discussion 947-948.

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Christian Stief bedanke ich mich, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit, in der von ihm geleiteten Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem Mentor und Freund Professor Dr. med. Christian Gratzke für die engagierte und exzellente Betreuung, geduldige und umfassende Beratung und Hilfe bei der Realisierung dieser Doktorarbeit.

Abschließend gilt meine tiefe Dankbarkeit meiner gesamten Familie, die mich in diesen Jahren stets mit Stolz und Mitgefühl, Großherzigkeit und Liebe begleitet haben.

Nicht zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meinem Mann Dr. Philipp Weinhold danken, für seine unermüdliche Unterstützung, seine Zuversicht und seine Geduld. Schön, dass es dich gibt!



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

Dr. med. dent. Weinhold, Romina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Chirurgische Machbarkeit der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Muenchen, 3.4.2020

Ort, Datum

**R. Weinhold**

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand