

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Claus Belka

**Risiko für ein biochemisches Rezidiv und Zeitpunkt der Strahlentherapie bei pT3a  
c/pN0 cM0 Prostatakarzinom mit positivem Schnittrand – eine monozentrische Studie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sebastian Markus Morcinek

aus Sulzbach-Rosenberg

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Ute Ganswindt
Mitberichterstatter:	PD Dr. Annika Herlemann PD Dr. Matthias M. Heck
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Nina-Sophie Schmidt-Hegemann
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	30.07.2020

Wesentliche Teile dieser Arbeit wurden publiziert in:

Hegemann N.S., **Morcinek S.**, Buchner A., Karl A., Stief C., Knüchel R., Corradini S., Li M., Belka C., Ganswindt U.: *Risk of biochemical recurrence and timing of radiotherapy in pT3a N0 prostate cancer with positive surgical margin: A single center experience.* Strahlenther Onkol, 2016. **192**(7): p. 440-8 [4].

Karl A., Buchner A., Tympner C., Kirchner T., Ganswindt U., Belka C., Ganzer R., Wieland W., Eder F., Hofstädter F., Schilling D., Sievert K.D., Stenzl A., Scharpf M., Fend F., vom Dorp F., Rübber H., Schmid K.W., Porres-Knoblach D., Heidenreich A., Hangarter B., Knüchel-Clarke R., Roggenhofer M., Wullich B., Hartmann A., Comploj E., Pycha A., Hanspeter E., Pehrke D., Sauter G., Graefen M., Gratzke C., Stief C., Wiegel T., Haese A.: *Risk and timing of biochemical recurrence in pT3aN0/Nx prostate cancer with positive surgical margin – A multicenter study.* Radiother Oncol, 2015. **116**(1): p. 119-24 [5].

*In Dankbarkeit  
meiner Familie gewidmet*

## Inhalt

Hegemann N.S., <b>Morcinek S.</b> , Buchner A., Karl A., Stief C., Knüchel R., Corradini S., Li M., Belka C., Ganswindt U.: <i>Risk of biochemical recurrence and timing of radiotherapy in pT3a N0 prostate cancer with positive surgical margin: A single center experience</i> . Strahlenther Onkol, 2016. <b>192(7)</b> : p. 440-8 [4].....	3
1 Abkürzungsverzeichnis .....	7
2 Einleitung und Fragestellung.....	10
2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms .....	10
2.2 Anatomie der Prostata .....	11
2.3 Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms .....	12
2.4 Klinik des Prostatakarzinoms.....	12
2.5 Diagnostische Methoden und Vorsorge.....	13
2.6 Pathologie des Prostatakarzinoms .....	14
2.6.1 Lokale Ausbreitung und Metastasierung .....	15
2.6.2 Stadieneinteilung nach TNM .....	15
2.6.3 Histologisches Grading .....	17
2.7 Risikostratifizierung der Tumorerkrankung.....	20
2.8 Therapieoptionen des Prostatakarzinoms .....	21
2.8.1 Active Surveillance.....	22
2.8.2 Radikale Prostatektomie und pelvine Lymphadenektomie .....	23
2.8.3 Primäre Strahlentherapie .....	23
2.8.4 Watchful Waiting und Androgendeprivation .....	25
2.8.5 Postoperative Radiotherapie.....	26
2.9 Aktueller Stand der Forschung zur postoperativen Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und Fragestellung der vorliegenden Arbeit .....	28
3 Material und Methoden .....	29
3.1 Einschlusskriterien zur Patientenkohorte und Datensammlung.....	29
3.2 Statistik .....	30
4 Ergebnisse .....	31
4.1 Patientencharakteristika .....	31
4.2 PSA-Werte und Häufigkeit einer postoperativen Strahlentherapie nach RPE.....	33

4.3	Zeitintervall zwischen postoperativer Strahlentherapie und RPE.....	35
4.4	Abhängigkeit postoperative PSA-Entwicklung von initialen PSA-Werten und Gleason-Score im Kollektiv .....	36
4.5	Einfluss der Schnitttrandcharakteristika auf die biochemische Progressionsfreiheit .....	38
4.6	Durchführung einer additiven postoperativen Hormontherapie.....	39
4.7	Gesamtüberleben, tumorspezifisches Überleben und Metastasen-freies Überleben der Gesamtkohorte.....	40
5	Diskussion .....	43
5.1	Patientencharakteristika .....	43
5.2	PSA-Werte, Häufigkeit, Zeitintervall und Effekt einer postoperativen Strahlentherapie nach RPE	44
5.3	Abhängigkeit postoperative PSA-Entwicklung von initialen PSA-Werten, Gleason-Score und Schnitttrandcharakteristika .....	47
5.4	Androgendeprivation nach RPE.....	48
5.5	Gesamtüberleben, tumorspezifisches und Metastasen-freies Überleben .....	50
6	Kritische Bewertung.....	51
7	Zusammenfassung .....	53
8	Anlage .....	55
9	Abbildungsverzeichnis .....	56
10	Tabellenverzeichnis.....	57
11	Literaturverzeichnis.....	58
12	Eidesstattliche Versicherung .....	65
13	Danksagung .....	66

# 1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADT	Androgendeprivationstherapie
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ART	Adjuvante Radiotherapie
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
AUA	American Urology Association
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen)
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EBRT	External beam radiotherapy
ED	Einzeldosis
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GD	Gesamtdosis
GS	Gleason-Score
Gy	Gray (Einheit)
HD	High Dose (Brachytherapie)
HR	Hazard Ratio
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KI	Konfidenzintervall
KLK3	Kallikrein 3
LAE	Lymphadenektomie
LD	Low Dose (Brachytherapie)

LHRH	Luteinisierendes Hormon – Releasing Hormon
LK	Lymphknoten
LMU	Ludwig-Maximilians Universität
LRP	Laparoskopische radikale Prostatektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
Nadir	Niedrigster ermittelter Messwert
NNT	Number needed to treat
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RADICALS	Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination After Local Surgery (Studientitel)
RKI	Robert-Koch-Institut
RARP	Roboter-assistierte Radikale Prostatektomie
RAVES	Radiotherapy – Adjuvant Versus Early Salvage (Studientitel)
RPE	Radikale Prostatektomie
RPP	Radikale perineale Prostatektomie
RRP	Radikale retropubische Prostatektomie
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
R1	Positiver Schnittrand
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SRT	Salvage Radiotherapie
SWOG	Southwest Oncology Group
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor – Lymphknoten – Metastasen - System
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
VMAT	Volumen Intensitätsmodulierte Arc Therapie
WHO	World Health Organization

vs.

versus

WS

'Wait and See' Strategie

WW

Watchful Waiting

## 2 Einleitung und Fragestellung

### 2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Laut der Prognose des Robert-Koch-Instituts erkrankten in Deutschland im Kalenderjahr 2018 etwa 60.700 Männer neu am Prostatakarzinom. Mit 25.4% aller malignen Neubildungen ist es die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland [6]. Mit einer Mortalität von 10.1% liegt es hinter dem Lungenkarzinom und dem Mammakarzinom insgesamt an dritter Stelle der Tumorerkrankungen, die zum Tode führen. Legt man alle Todesursachen zu Grunde, rangiert das Prostatakarzinom auf dem siebten Platz [6]. Nach dem Erreichen eines Maximums im Jahre 2010 ist die Neuerkrankungsrate mittlerweile gering rückläufig, wobei die altersstandardisierte Erkrankungsrate seit 2003 auf einem weitgehend konstanten Niveau bleibt. Dies geht vermutlich auf eine stagnierende Nutzung der PSA-Wert Bestimmung als Screening-Methode zurück. Da es sich hierbei vornehmlich um eine Erkrankung des höheren Alters handelt, liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 71 Jahren, während Erkrankungen vor der sechsten Lebensdekade selten sind. Durch das Altern der Bevölkerung im Rahmen des demografischen Wandels stellt das Prostatakarzinom daher nicht nur ein gegenwärtiges, sondern vor allem ein wachsendes Problem für die Zukunft dar [6].



Abbildung 1: Movember Stiftung [7]

Vor diesem Hintergrund hat sich bereits vor einigen Jahren eine Stiftung gegründet, deren „Movember Kampagne“ jährlich im Herbst zur Aufklärung und Spendensammlung aufruft, um damit nachhaltig die Männergesundheit zu verbessern. Das Symbol dieser Bewegung, der Schnurrbart (engl. moustache), zielt daher jeden November die Gesichter vieler bekannter Persönlichkeiten, um den Fokus auf das Thema Prostatakarzinom zu legen. Mittlerweile konnten so bereits mehr als 800 Programme in 21 Ländern zur Früherkennung und Aufklärung über das Prostatakarzinom finanziert werden [7]. Auch dank des gesetzlichen Früherkennungsprogramms ab dem 45.

Lebensjahr werden mittlerweile zunehmend viele maligne Neubildungen der Prostata im Stadium T1 (25%) oder T2 (52%) erkannt. Mit zunehmender lokaler Ausdehnung eines Prostatakarzinoms steigt das Risiko für die Wahrscheinlichkeit eines positiven Schnittrandes wie auch grundsätzlich für ein Rezidiv nach radikaler Prostatektomie. Die in dieser Arbeit untersuchte Patientenkohorte schließt ausschließlich pT3a Stadien (mit Kapselüberschreitung) und gleichzeitig positivem Schnittrand (R1) ein, welche aufgrund des hohen Rezidivrisikos einer postoperativen Strahlentherapie zugeführt wurden, die das Risiko für ein lokales Rezidiv signifikant zu senken vermag [6, 8].

## 2.2 Anatomie der Prostata

Die Prostata ist eine exokrine Drüse, die sich im kleinen Becken befindet. Die gesunde Prostata ist kastaniengroß, in etwa pyramidenförmig, und hat ein Gewicht von ca. 20-25 Gramm [9]. Dazu wird sie umhüllt von einer bindegewebigen Capsula prostaticae, die viele glatte Muskelzellen enthält [10]. Sie lässt sich unterteilen in einen Lobus dexter und sinister, die jeweils ventral der Harnröhre über den Isthmus prostaticae und dorsal über den Lobus medius miteinander verbunden sind. Die Basis der Vorsteherdüse liegt direkt der Harnblase zugewandt und umgreift den Abgang der Urethra. Hier befinden sich ebenfalls in enger Nachbarschaft die paarigen Vesiculae seminales. Nach ventral ist die Prostata über Bindegewebssepten am Hinterrand der Symphyse befestigt. Ihr kaudales Ende, auch Apex genannt, ist stumpf-kegelförmig und liegt dem Musculus levator ani auf. Nach dorsal erscheint die Prostata abgeflacht und wird durch das derbe Septum retroprostaticum vom Rektum getrennt [10]. Durch diese exponierte Lage ist sie in etwa 3-4 cm oberhalb des Afters bei einer digital-rektalen Untersuchung tastbar [9].

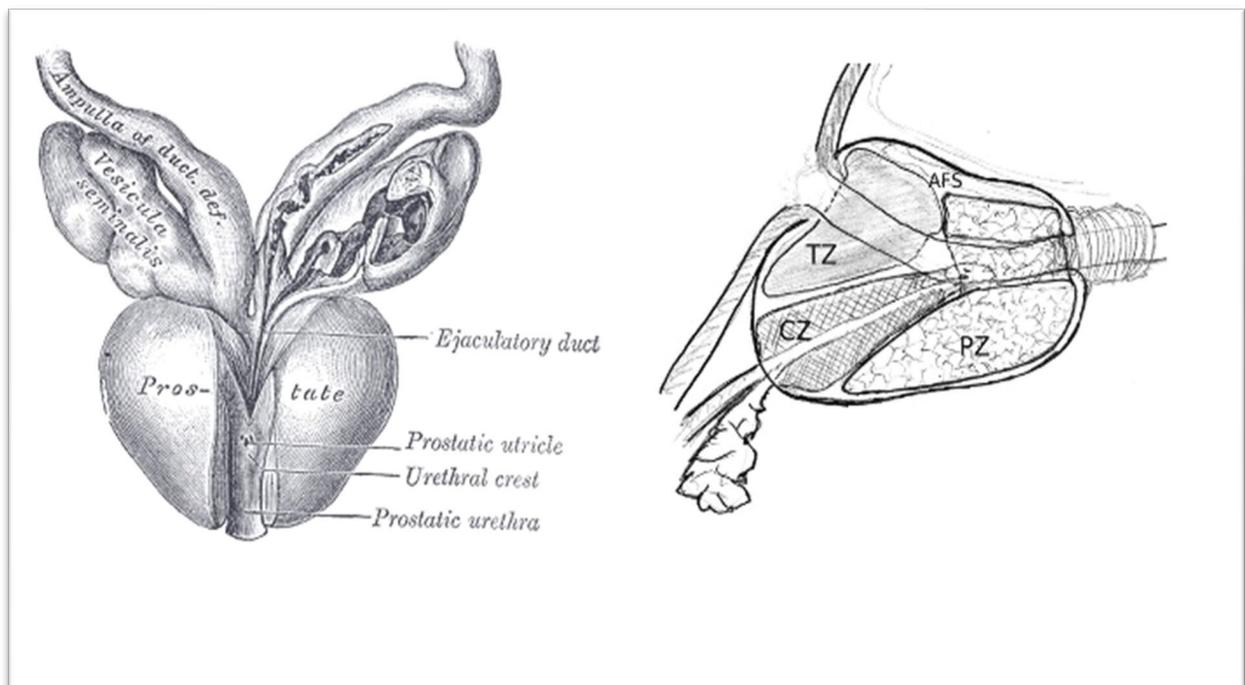


Abbildung 2: Prostatazeichnung nach H. Gray - Rechts: Schematische Zonendarstellung der Prostata nach McNeal (TZ: periurethrale Mantelzone – CZ: Innenzone – PZ: Periphere Zone – AFS: anteriores fibromuskuläres Stroma)

Links: [11] Rechts: [12]

Nach McNeal wird die Prostata in drei histologische Zonen unterteilt (siehe Abb. 2 rechts): die Außenzone (~ 70%), die das meiste Drüsengewebe beinhaltet, die Innenzone (~ 20%), die die Samenwege umgibt, und die periurethrale Mantelzone (Transitionalzone) (5-10%) sind [12, 13].

## 2.3 Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms

Wie bei vielen anderen Tumorerkrankungen ist die Ätiologie beim Prostatakarzinom trotz intensiver Forschungsanstrengungen weitgehend ungeklärt. Epidemiologische Daten aus Krebsregistern zeigen jedoch, dass der wichtigste Risikofaktor zur Malignomentstehung das Alter ist. Die Zahl der Neuerkrankungen erreicht in der Altersgruppe der 70-74-jährigen ihren Höhepunkt, während die Inzidenz vor dem 35. Lebensjahr gegen Null geht [6]. Auch eine positive Familienanamnese konnte mittlerweile als unabhängiger Risikofaktor mittels Metaanalysen identifiziert werden. So ergab sich ein relatives Risiko für jeglichen erstgradigen Verwandten von in etwa 2.5, welches durch mehrere betroffene Familienmitglieder oder ein jüngeres Erkrankungsalter des Verwandten jedoch noch weiter steigen kann. Somit liegt die Vermutung einer hereditären Form des Prostatakarzinoms nahe, die nach folgenden Kriterien festgelegt ist: Das Prostatakarzinom muss in einer Familie bei mindestens drei Angehörigen ersten Grades, drei Generationen nacheinander oder bei zwei Brüdern mit einem Erkrankungsalter < 55 Jahren diagnostiziert werden [14]. Viele Studien zur Suche nach sogenannten Suszeptibilitäts-Genen, also solchen, welche das Erkrankungsrisiko erhöhen, lieferten zahlreiche genetische Varianten und Mutationen in verschiedensten Genarealen, die mit der Erkrankung assoziiert sind. Die bisher vorliegenden Daten lassen jedoch eine einwandfreie Identifizierung eines auslösenden Gens nicht zu, sondern legen eher eine ausgesprochene Heterogenität und Komplexität der genetischen Vererbung nahe. Asiaten erkranken in der Regel seltener, was man auf die traditionelle, fettarme und hochkalorische Ernährung zurückgeführt hat [15]. Auch die Vermutung genetischer ethnischer Unterschiede liegt nahe, allerdings konnte gezeigt werden, dass beispielsweise Asiaten, die als Jugendliche in die USA emigrieren, sich der Inzidenzrate der allgemeinen US-Bevölkerung angleichen [16].

## 2.4 Klinik des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom löst in seinen Frühformen kaum bemerkbare Symptome aus, da die Mehrheit der Malignome zum einen sehr langsam wächst und zum anderen in der peripheren Zone lokalisiert ist, und sich somit weder über Schmerzen noch über eine symptomatische Verengung der Harnröhre bemerkbar macht. Dennoch sind obstruktive Miktionsstörungen wie Pollakisurie, Nykturie, Dysurie oder Algurie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom häufig die ersten klinischen Zeichen. Des Weiteren können eine Hämaturie, Erektions- oder Kontinenzstörungen auftreten. Im Falle einer bereits erfolgten Metastasierung auftretende Knochenschmerzen oder sogar pathologische Frakturen, Lymphödeme bei ausgeprägter lymphogener Metastasierung, eine ausgeprägte B-Symptomatik oder zerebrale Tumorabsiedlungen stellen dabei eher seltene Komplikationen dar und sind als Spätsymptome einer metastasierten Erkrankung zu werten [1].

## 2.5 Diagnostische Methoden und Vorsorge

Generell stehen verlässliche Methoden zur Diagnostik des Prostatakarzinoms zur Verfügung, doch mangelt es an typischen Erkrankungszeichen, die den Patienten – außerhalb einer geplanten Vorsorgeuntersuchung - zum Arztbesuch bewegen. Im Rahmen des gesetzlichen Früherkennungsprogramms haben Männer in Deutschland ab dem 45. Lebensjahr, oder bei familiärer Belastung ab dem 40. Lebensjahr, einmal jährlich Anspruch auf eine Vorsorgeuntersuchung. Diese beinhaltet neben einem Arztgespräch eine digital-rektale Tastuntersuchung (DRU) der Prostata über den Enddarm, sowie die Untersuchung des äußeren Genitales und der Leistenlymphknoten. Jedoch sind Tumore hierbei lageabhängig erst ab einer gewissen Mindestgröße oder entsprechenden Lage zu detektieren und lassen sich dabei auch nicht immer spezifisch als Malignome identifizieren. Die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA oder Kallikrein-3 [KLK3]) im Serum ermöglicht eine frühere Erkennung auch klinisch insignifikanter Prostatakarzinome. Dabei handelt es sich um ein physiologisches Enzym, das von Prostatagewebe und periurethralen Drüsen synthetisiert wird und zur Verflüssigung des Samenejakulats dient. Allerdings unterliegt der PSA-Wert individuell starken Schwankungen und kann auch bei benignen Wucherungen der Prostata, wie etwa bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) im Alter oder bei Entzündungsprozessen deutlich erhöht sein. Demnach muss auch eine deutliche sonographische Volumenzunahme der Prostata nicht immer einen malignen Prozess zum Ursprung haben. Eine transrektale Sonografie kann hierbei ersten Aufschluss über die Morphologie des Prostatagewebes geben (Abb.3).

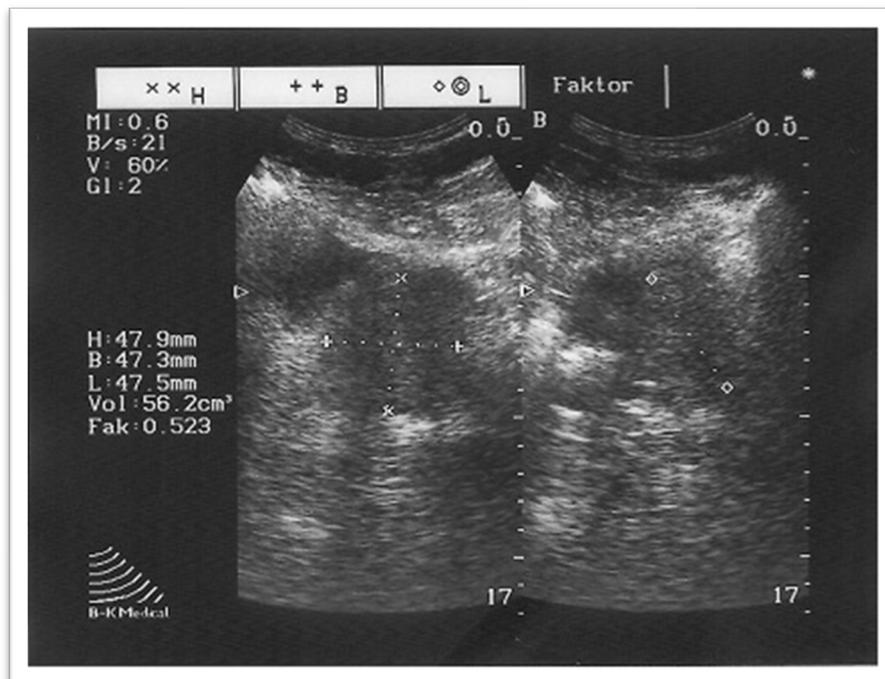


Abbildung 3: Urologie Klinikum Großhadern (2014): Perkutane Sonographie eines Prostatakarzinoms: Prostatavolumen 56,2 cm<sup>3</sup>

Um die Aussagekraft des PSA-Wertes richtig einzuschätzen, versuchte bereits Oesterling 1995 altersabhängige PSA-Referenzwerte zu ermitteln.

Tabelle 1: Altersabhängige PSA-Referenzwerte

<i>Alter</i>	<i>PSA-Wert (ng/ml)</i>
<i>&lt; 49 Jahre</i>	<i>&lt; 2,5</i>
<i>50 – 59 Jahre</i>	<i>&lt; 3,5</i>
<i>60 – 69 Jahre</i>	<i>&lt; 4,5</i>
<i>&gt; 70 Jahre</i>	<i>&lt; 6,4</i>

[17]

Die Einschätzung eines absoluten PSA-Wertes muss also auch vor dem Hintergrund des Alters des Patienten sowie dem Ausschluss anderer Ursachen, die eine PSA-Erhöhung verursachen können, erfolgen und die Entscheidung über eine weiterführende Diagnostik liegt damit weiterhin in den Händen des abklärenden Arztes. Auch der Verlauf des PSA-Wertes, also die Verdopplungsgeschwindigkeit, fließt in die Beurteilung mit ein. Laut der interdisziplinären deutschen S3-Leitlinie sollte bei einem PSA-Wert  $> 4\text{ng/ml}$ , einer karzinomverdächtigen DRU oder einem auffälligen PSA-Anstieg eine Prostatastanzbiopsie erfolgen. Bei diesem Eingriff werden in der Regel 10 – 12 Gewebezylinder aus den unterschiedlichsten Prostataregionen unter Antibiose, lokaler Anästhesie und unter transrektaler Ultraschallkontrolle entnommen und histologisch untersucht. Bei fehlendem Karzinomnachweis kann noch eine Magnetresonanztomographie zur ergänzenden Diagnostik erfolgen, um eine erneute, ggf. MRT-gesteuerte Stanzbiopsie durchzuführen [13].

## 2.6 Pathologie des Prostatakarzinoms

Basierend auf der anatomischen Einteilung nach McNeal wird der Großteil der Prostatakarzinome (70 – 75%) in der peripheren Zone entdeckt, da sich hier die große Mehrheit des prostatistischen Drüsengewebes befindet. Hierbei handelt es sich häufig um klinisch manifeste Karzinome, während die restlichen 25 – 30% in der zentralen (10%) oder der Transitionalzone (15 – 20%) eher inzidenteller Natur sind [13].

Nach ihrem klinischen Erscheinungsbild und der damit verbundenen Beschwerdesymptomatik erfolgt eine weitere Einteilung in vier Gruppen:

Tabelle 2: Manifestationsstadien nach Mostofi (1992)

<i>Manifestationsstadium</i>	<i>Bedeutung</i>
Manifestes Karzinom	Primärtumor verursacht Symptome oder ist klinisch diagnostizierbar
Okkultes Karzinom	Metastasen werden symptomatisch oder diagnostizierbar, nicht der Primärtumor
Inzidentelles Karzinom	Zufallsbefund bei einer Operation unter anderer Fragestellung
Latentes Karzinom	Zufälliger Obduktionsbefund bei anderer Todesursache

[18]

### 2.6.1 Lokale Ausbreitung und Metastasierung

Vom Entstehungsort wächst das Prostatakarzinom meist in Richtung des Apex innerhalb des Organs weiter oder infiltriert die benachbarten Zonen. Sollte bereits die Kapsel der Prostata durchbrochen sein, so spricht man von einem lokal fortgeschrittenen Karzinom, welches sich vor allem über die Perineuralspalten der Nervendurchgangsstellen ausbreitet [1]. Bei weiterem lymphogenen Fortschreiten der Erkrankung befällt das Malignom nach der Infiltration des prostataeigenen Drainagesystems zuerst das periprostatisch-lymphatische Netzwerk, um sich danach auf die regionären, d.h. noch pelvinen Lymphknoten auszubreiten. Bis zu der Bifurkation der Aa. iliaca communes spricht man von einer regionären Lymphknotenmetastasierung. Nach dem Befall der ersten Lymphknotenstationen der Fossa obturatoria und der Iliacalgefäße kann sich das Karzinom weiter in die präsakralen oder inguinalen Lymphknotenstationen bis zu den paraaortalen, mediastinalen oder gar supraclaviculären Noduli ausbreiten [1].

Hämatogen streut das Prostatakarzinom bevorzugt in das Skelettsystem und bildet dort eher osteoblastische Metastasen, welche bei 85% der an einem Prostatakarzinom verstorbenen Patienten nachgewiesen werden können. Am häufigsten sind das Stammskelett mit Lendenwirbelkörpern, das Becken, thorakale Wirbelkörper, die Rippen, das Sternum, der proximale Teil der Femora, aber auch cervikale Wirbelkörper und Schädel und Humeri betroffen. Seltener sind Metastasen im Bereich viszeraler Organe, wie etwa der Lunge, der Nebenniere oder der Leber. Zumeist erfolgt zunächst eine lymphogene, erst später eine hämatogene Aussaat [1].

### 2.6.2 Stadieneinteilung nach TNM

Das internationale System zur Graduierung des Prostatakarzinoms erfolgt nach dem TNM („Tumour-Node-Metastasis“) der UICC („Union internationale contre le cancer“), mittlerweile in der 8. Auflage von 2017. Gemäß dem Untersuchungsdatum erfolgte die Graduierung der Patienten in der vorliegenden Arbeit nach der vorherig gültigen Auflage [19]

Tabelle 3: TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms nach (7. Auflage 2010)

<b>T-</b>	<b>Primärtumor</b>
<i>T<sub>x</sub></i>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<i>T<sub>0</sub></i>	Kein Hinweis auf Primärtumor
<i>T<sub>1</sub></i>	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in der Bildgebung sichtbar ist
<i>T<sub>1a</sub></i>	Tumor, als zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
<i>T<sub>1b</sub></i>	Tumor, als zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
<i>T<sub>1c</sub></i>	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
<i>T<sub>2</sub></i>	Tumor begrenzt auf die Prostata
<i>T<sub>2a</sub></i>	Tumor befällt einen Seitenlappen zu weniger als 50%
<i>T<sub>2b</sub></i>	Tumor befällt einen Seitenlappen zu mehr als 50%
<i>T<sub>2c</sub></i>	Tumor befällt beide Prostatalappen
<i>T<sub>3</sub></i>	Tumor breitet sich durch die Kapsel in extrakapsuläres Gewebe aus
<i>T<sub>3a</sub></i>	Einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors
<i>T<sub>3b</sub></i>	Tumor infiltriert die Samenblase
<i>T<sub>4</sub></i>	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblase (z.B. Blasen Hals)

<b>N-</b>	<b>regionäre Lymphknotenmetastasen</b>
<i>N<sub>x</sub></i>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<i>N<sub>0</sub></i>	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
<i>N<sub>1</sub></i>	Regionärer Lymphknotenbefall

<b>M-</b>	<b>Fernmetastasen</b>
<i>M<sub>x</sub></i>	Metastasen können nicht beurteilt werden
<i>M<sub>0</sub></i>	Kein Anhalt für Fernmetastasen
<i>M<sub>1</sub></i>	Fernmetastasen
<i>M<sub>1a</sub></i>	Nicht regionärer Lymphknotenbefall
<i>M<sub>1b</sub></i>	Ossäre Metastasen
<i>M<sub>1c</sub></i>	Andere Lokalisation der Fernmetastasen

Anhand dieser Klassifikation erfolgt nach UICC die Stadieneinteilung der Erkrankung:

Tabelle 4: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC / 7. Auflage der TNM Klassifikation (2010)

<b>Stadieneinteilung nach UICC</b>			
<i>Stadium I</i>	T1, T2a	N0	M0
<i>Stadium II</i>	T2b, T2c	N0	M0
<i>Stadium III</i>	T3	N0	M0
<i>Stadium IV</i>	T4	N0	M0
	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Zu beachten gilt hierbei, dass die oben genannte Einteilung sowohl der TNM Klassifikation als auch die Stadieneinteilung nach UICC in der vorliegenden Arbeit nach der 7. Auflage der TNM Klassifikation maligner Tumore erfolgte. Die Stadieneinteilung nach UICC änderte sich diesbezüglich in der Neuauflage insofern, dass ein T4N0M0 Tumor nun ebenfalls als Stadium III gewertet wird. Somit verbleiben mit dieser Neuerung im Stadium IV lediglich alle T-Stadien mit Lymphknoten- oder Fernmetastasierung [20, 21].

### 2.6.3 Histologisches Grading

Der Gleason-Score (GS) erlebte seine Geburtsstunde 1966, als er von dem amerikanischen Pathologen Donald Gleason zur Klassifikation des Prostatakarzinoms beschrieben wurde. Er beurteilt die

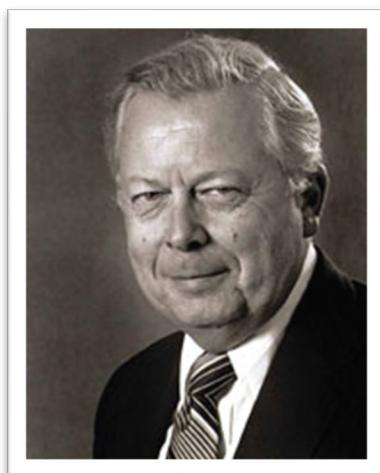


Abbildung 4: Dr. Donald F. Gleason  
† 28.12.2008 [3]

Differenzierung verschiedener Zellpopulationen auf einer Skala von 1 (Gewebe am besten differenziert) bis 5 (undifferenziert), wobei die Summe der zwei vorherrschenden Zelldifferenzierungsarten nach radikaler Prostatektomie den finalen Wert ergibt. In einer Stanzbiopsie der Prostata erfolgt die Berechnung anhand des häufigsten Gleason-Scores sowie dem am geringsten differenzierten Gewebe [22].

Der Gleason-Score ist nach wie vor einer der wichtigsten Parameter zur Risikostratifizierung und zur Identifikation von malignen Prostatatumoren. Dank seines Werts als prognostischer Faktor für den weiteren Krankheitsverlauf ist er Bestandteil der gängigen Risikoklassifikationsmodelle im klinischen Alltag [23]. Die hier durchgeführte Analyse folgt entsprechend des

Operationszeitraums dabei der Gleason-Score Einteilung aus dem Jahr 2005. Mittlerweile wurden die Richtlinien zur Graduierung weiter überarbeitet, zuletzt 2016 unter Leitung der ISUP (International Society of Urologic Pathology). Neben histopathologischen Änderungen wurde eine neue Einteilung in fünf prognostische Stadien anhand des Gleason-Scores postuliert, welche in der Neuauflage der WHO Klassifikation von 2016 ebenfalls übernommen wurde [24].

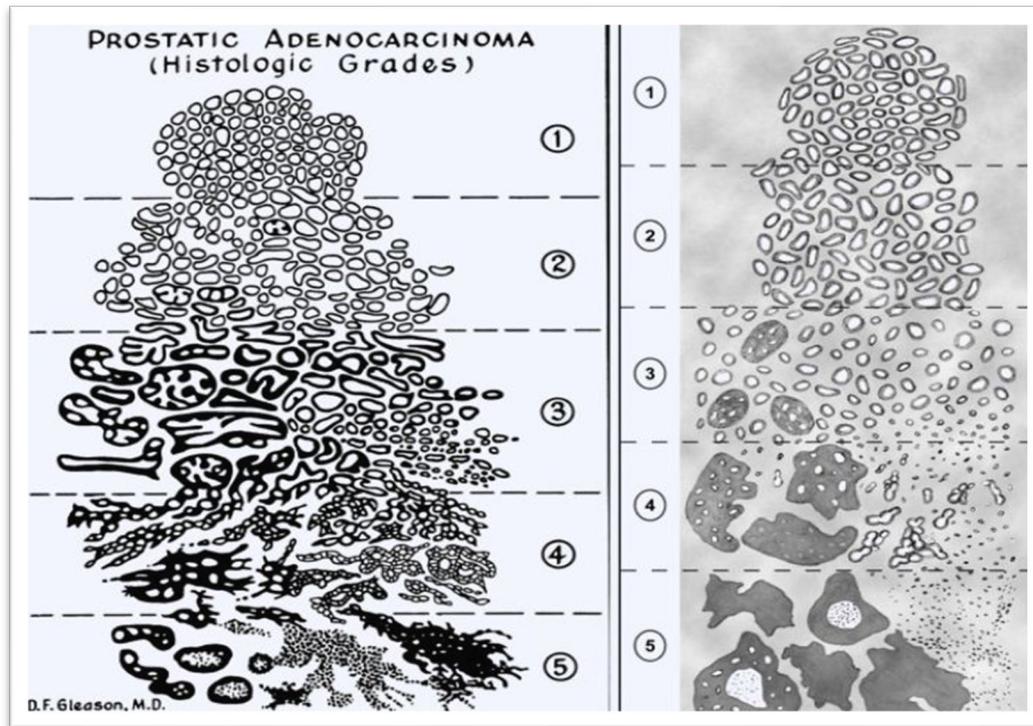


Abbildung 5: Gleason-Score Klassifikation nach dem Differenzierungsgrad der Prostatakarzinomzellen: A) Darstellung von 1966 [22] – B) Aktualisierte Darstellung [20]

Zusätzlich erfolgt eine Einteilung nach histopathologischen Gesichtspunkten (GS) durch die WHO (Tabelle 5):

Tabelle 5: Histopathologisches Grading nach WHO

<b>G-</b>	<b>Histopathologisches Grading</b>
<i>G<sub>x</sub></i>	Differenzierungsgrad kann nicht näher bestimmt werden
<i>G<sub>1</sub></i>	Gut differenziert (entspricht Gleason – Score: 2 – 4)
<i>G<sub>2</sub></i>	Mäßig differenziert (entspricht Gleason – Score: 5 – 6)
<i>G<sub>3/4</sub></i>	Schlecht differenziert / Undifferenziert (entspricht Gleason – Score: 7 – 10)

Ein höherer Gleason-Score korreliert dabei signifikant negativ mit der Überlebenswahrscheinlichkeit und ist daher ein direkter Indikator für die Malignität und Aggressivität des Tumors [25].

Zum anderen erfolgt eine Klassifikation anhand des histologischen Befundes nach WHO, hier anhand der ICD-O-3 Deutschen Ausgabe von 2003:



## 2.7 Risikostratifizierung der Tumorerkrankung

Prognostische Faktoren und Risikoabschätzungen spielen eine entscheidende Rolle in Hinblick auf zu treffende, potenziell kurative Therapieentscheidungen. Eine möglichst exakte Einschätzung des Primärtumors und seiner Ausdehnung sowie des Langzeitverlaufs der Erkrankung, sind für eine möglichst optimale Patientenversorgung erforderlich. Laut der aktuellen deutschen interdisziplinären S3 Leitlinie sind beim Prostatakarzinom dabei die chirurgischen Resektionsränder, das TNM-Grading sowie der ermittelte Gleason-Score die wichtigsten Prädiktoren für den weiteren Krankheitsverlauf [13].

Darauf basierend wurden verschiedene Prinzipien und Klassifikationen entwickelt, um bereits vor der primären Therapie prognostische Aussagen zur Tumorausdehnung und –biologie sowie der Wahrscheinlichkeit für eine etwaige Metastasierung treffen zu können.

Partin als auch Kattan entwickelten um die Jahrtausendwende prätherapeutisch anwendbare Nomogramme für das lokal begrenzte Prostatakarzinom basierend auf den drei Variablen klinisches TNM-Stadium, PSA-Wert bei Diagnosestellung und dem Gleason-Score aus einer erfolgten Stanzbiopsie. Basierend auf den pathologischen Daten großer Prostatektomie-Serien ermittelte Partin präoperativ anzunehmende Wahrscheinlichkeiten für ein extraprostatitisches Wachstum, eine Samenblaseninfiltration, eine Lymphknotenmetastasierung oder das Vorliegen eines lokal begrenzten Tumorwachstums [28].

Kattan ergänzte diese Faktoren um den Endpunkt der Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien 5- Jahres Überlebens [29].

Ebenso Nomogramm-basiert entwickelten Roach et al. 1994 eine Formel, mit der sich das Vorliegen von klinisch okkulten Lymphknotenmetastasen abschätzen lassen sollte.

---

$$N+ = 2/3 (PSA) + (GS - 6) \times 10 [\%]$$

---

Damit konnte eine orientierende Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer bereits vorliegenden ,ggf. subklinischen Lymphknotenmetastasierung getroffen werden, welche die Therapieentscheidung beeinflussen könnte [30]. Mittlerweile liegen eine Vielzahl von kontinuierlich optimierten Nomogrammen vor, mit denen weitere Parameter berücksichtigt bzw. abgeschätzt werden können. [31]

Die am weitesten verbreitete, auch in nationalen und internationalen Leitlinien, wie auch in dieser Arbeit verwendete Risikoklassifizierung geht zurück auf D'Amico, der in seinem Modell eine Vorhersage zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines biochemischen Rezidivs nach Ersttherapie macht. Anhand des klinischen TNM-Stadiums, des präoperativen PSA-Werts und dem bei der Biopsie bestimmten Gleason-Score erfolgt eine Einteilung in drei Risikogruppen [32, 33].

Tabelle 7: Risikogruppen nach d'Amico

	<i>Niedriges Risiko</i>	<i>Mittleres Risiko</i>	<i>Hohes Risiko</i>
<b>PSA-Wert (ng/ml)</b>	< 10	10 – 20	> 20
<b>Gleason-Score (bei Biopsie)</b>	≤ Gleason 6	Gleason 7	≥ Gleason 8
<b>Klinisches TNM- Stadium</b>	cT1 – cT2a	cT2b	cT2c – cT3a

Die Universität von Kalifornien, San-Francisco, hat diese Einteilung weiter spezifiziert und den UCSF-CAPRA-Score (University of California, San-Francisco – Cancer of the Prostate Risk Assessment) entwickelt. Dieser beinhaltet neben dem präoperativen PSA-Wert, dem Gleason-Score bei Biopsie und dem klinischen TNM-Stadium zusätzlich noch das Alter des Patienten und den Prozentsatz der positiven Stenzen bei der Biopsie. Anhand dieser Kriterien wird ein Score von 0 – 10 ermittelt, um eine errechnete Aussage über das rezidivfreie 5-Jahres Überleben zu ermöglichen [34].

All diese statistischen Risikoklassifikations- und Prognosemodelle bieten eine Hilfestellung im klinischen Alltag und leisten, zusammen mit der individuellen Fallbetrachtung, immer noch ihren Beitrag zur optimalen Therapieentscheidung. Durch den demografischen Wandel wird die Inzidenz des Prostatakarzinoms im Alter weiter steigen, was eine Vorhersage der Prognose bzw. Behandlungsbedürftigkeit immer essenzieller werden lässt.

Aktuell widmet sich die molekularbiologische Forschung v.a. der Suche nach genetischen prognostischen bzw. prädiktiven Faktoren, um die angesichts der immer noch heterogenen Krankheitsverläufe trotz dieser etablierten Prognosefaktoren (PSA / GS / TNM) um genetische Merkmale zu ergänzen, die in Zukunft eine exaktere Vorhersage des Krankheitsverlaufs erlauben sollen [35].

## 2.8 Therapieoptionen des Prostatakarzinoms

1904 führte der amerikanische Urologe Hugh Hampton Young die erste radikale, perineale Prostatektomie (RPP) durch und gilt damit als einer der Begründer der modernen Urologie [36]. Bis heute wurden diverse chirurgische Verfahren, zuletzt die roboterassistierte Variante, zur Entfernung der Prostata entwickelt. Auch andere Herangehensweisen wie die Radiotherapie oder die

Hormonenzugstherapie stehen zur Verfügung und lassen eine stadiengerechte Behandlung, aber auch eine individuelle und auf den Patienten zugeschnittene, interdisziplinäre Therapie zu. Die radikale Prostatektomie (RPE) und die primäre Radiotherapie (RT) bilden dabei das Rückgrat der lokalen Behandlung des Prostatakarzinoms in kurativer Intention. Eine Überlegenheit eines Verfahrens konnte bis heute nicht in randomisiert kontrollierten Studien gezeigt werden. Aufgrund der risikoabhängig vergleichbaren Heilungsraten beider Verfahren, bei jedoch unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum, wird keine der beiden Optionen, weder von der Deutschen (DGU), noch der Europäischen (EAU) oder der Amerikanischen (AUA) Leitlinie als Standardtherapie favorisiert. Daher hängt in vielen Fällen die letztendliche Therapieentscheidung auch von persönlichen Präferenzen des Patienten ab [13, 37, 38]

### 2.8.1 Active Surveillance

Durch die verbesserten Diagnosemethoden und auch ein wachsendes Bewusstsein für die Prostatakarzinom-Erkrankung, werden Tumore häufiger in einem frühen Stadium erkannt (z.B. inzidentelles T1-Prostatakarzinom). Alternativ zu einer sofortigen invasiven Therapie können Niedrigrisiko-Patienten engmaschig überwacht werden, um erst bei einem erkennbaren Progress des Karzinoms therapeutisch einzugreifen. Für viele Männer kann dies nicht nur den Aufschub einer invasiven Therapie bedeuten, sondern kann diese auch gänzlich überflüssig machen und somit eine Übertherapie verhindern [39]. Laut aktueller deutscher S3-Leitlinie sind folgende, in Tabelle 8 dargestellten Parameter ausschlaggebend für ein nicht zwingend behandlungsbedürftiges Prostatakarzinom. Eine weitere Tumorkontrolle muss nach Erstdiagnose in den ersten beiden Jahren alle drei Monate durch eine PSA-Wert Bestimmung und eine DRU erfolgen. Sofern die Ergebnisse stabil bleiben, können dann halbjährliche Kontrollen veranlasst werden [13].

Tabelle 8: Einschlusskriterien für Active Surveillance laut deutscher S3- Leitlinie

<i>Risikoparameter</i>	<i>Einschlusskriterien</i>
<i>PSA</i>	≤ 10 ng/ml
<i>Gleason-Score</i>	≤ GS 6
<i>Klinisches Tumorstadium</i>	T1 – T2a
<i>Stanzbiopsie</i>	Tumor in ≤ 2 Stanzen bei Entnahme von 10-12
<i>Einzelstanze</i>	≤ 50% Tumor pro Stanze

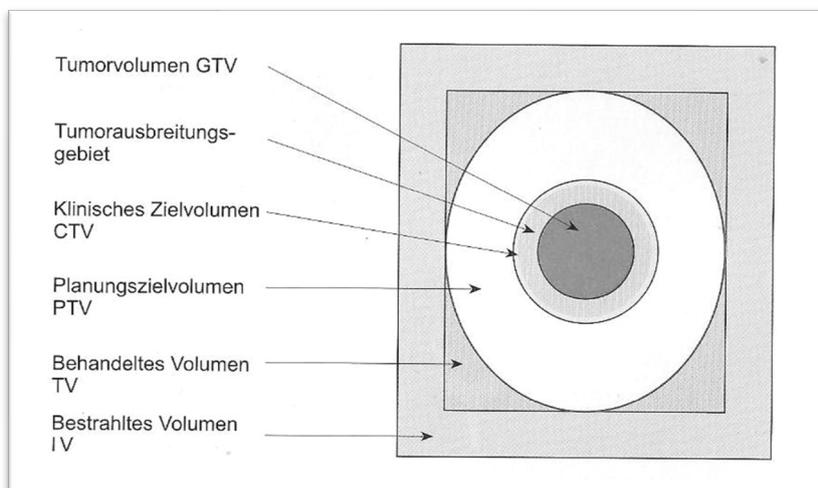
Diese Form der aktiven Überwachung setzt ein ausgeprägtes Bewusstsein für die Erkrankung beim jeweiligen Patienten, aber auch beim behandelnden Urologen voraus, um den Zeitpunkt für eine Intervention nicht zu verpassen.

## 2.8.2 Radikale Prostatektomie und pelvine Lymphadenektomie

Die radikale Prostatektomie (RPE) ist nach wie vor das einzige Verfahren, das in einer randomisierten Studie gegenüber einer konservativen „Watchful-Waiting“ Strategie eine Verbesserung des tumorspezifischen, und des Metastasen-freien Überlebens zeigen konnte [40]. Die ursprüngliche perineale Operationstechnik wurde im Laufe der Jahre um heute etabliertere Zugangswege erweitert. Es stehen moderne, nervschonende und minimal-invasive Operationsverfahren wie die retropubische (RRP), die Roboter-assistierte (RARP) oder die laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP) zur Verfügung. Aus tumorchirurgischer Sicht sind mittlerweile alle Verfahren als in etwa gleichwertig anzusehen und auch die regionäre Lymphadenektomie (LAE) kann bei jeder Methode erfolgen [41]. Als häufige Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie sind vor allem eine Harninkontinenz sowie mögliche Impotenz zu nennen. Mit der Weiterentwicklung der Operationstechniken hofft man, eine verbesserte, lokale Tumorkontrolle, wie auch eine Reduktion postoperativer Morbiditäten zu erreichen.

## 2.8.3 Primäre Strahlentherapie

Mit der primären Radiotherapie steht eine weitere Möglichkeit zur lokal kurativen Behandlung eines Prostatakarzinoms zur Verfügung. Das beim Prostatakarzinom am häufigsten eingesetzte Verfahren ist die perkutane Radiotherapie (EBRT) mit hochenergetischer Röntgenstrahlung. Zur Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle wird das Zielvolumen mit einer hohen und homogen applizierten Dosis abgedeckt [42].



Anhand von CT und MRT Aufnahmen wird die Ausdehnung des Tumors möglichst exakt erfasst. Hierbei unterscheidet man verschiedene Volumina, wie in Abb. 6 dargestellt. Von besonderer Bedeutung ist

Abbildung 6: Strahlentherapeutische Volumenbegriffe – schematische Darstellung [2]

hierfür das klinische Zielvolumen (CTV), das die erkennbare Tumormasse inklusive suspekter Bereiche umfasst [2, 42].

Zwangsläufig schließt dies z.B. unmittelbar angrenzende gesunde Strukturen und Risikoorgane wie den Blasenboden, die Urethra und die angrenzende Rektumvorderwand partiell ein, weshalb technologische Weiterentwicklungen in der Bestrahlungstechnik darauf abzielen, diese bei gleichzeitiger Dosisescalation im Bereich der Prostata optimal zu schonen [42].

Unter der dreidimensionalen (3D) konformalen Strahlentherapie versteht man die Computertomografie-gestützte Therapieplanung. Nach Zielvolumenbestimmung erfolgt die Festlegung der Einstrahlrichtungen sowie die Anzahl der Bestrahlungsfelder.

Mittlerweile findet deren Weiterentwicklung in Form der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) zunehmende Anwendung, die eine nochmals konformalere Dosisauslastung bei häufig besserer Normalgewebeschonung erlaubt. Technisch wird dies durch zahlreiche, durch Multileaf-Kollimatoren geformte Segmente, wobei sich die Teildosen aufaddieren und sich damit geometrisch nahezu jedes beliebige dreidimensionale Zielvolumen hochkonformal anpassen lässt [42]. Nach der Zielvolumendefinition mittels CT und ergänzend zunehmend MRT, wird eine Gesamtdosis (GD) von etwa 72-76 Gy bei einer Einzeldosis (ED) von 1,8 – 2,0 Gy angestrebt. Somit ergibt sich für die Gesamtdosis eine Therapiedauer von mindestens 7 Wochen. Elektiv kann bei Hochrisikopatienten ebenfalls parallel eine Bestrahlung der Lymphabflusswege in der Regel bis 50,4 Gy erfolgen [2].

Eine Fortentwicklung der IMRT ist die volumenmodulierte Strahlentherapie (VMAT), bei der entgegen der IMRT keine fixen Bestrahlungspositionen mehr existieren, sondern eine kontinuierliche Rotation des Beschleunigerarms mit sich dabei durchgehend bewegenden Multileaf-Lamellen um den Patienten stattfindet. Dies ermöglicht, hochkomplexe Bestrahlungspläne mit sehr vielen Einzelsegmenten in deutlich kürzerer Zeit zu applizieren [43, 44].

Die exakte Position der Prostata innerhalb des Körpers ist von verschiedenen Größen beeinflusst, wie etwa der Füllung der Harnblase oder des Rektums. Um dennoch eine optimale Schonung des gesunden Gewebes und eine hohe Bestrahlungspräzision trotz der internen Lagevariabilität der Prostata zu erlangen, findet die sogenannte ‚image-guided‘ Radiotherapie (IGRT) ihre Anwendung. Hierfür kommen meist in den Linearbeschleuniger integrierte CT-Systeme (Cone-beam CT) zum Einsatz, die unmittelbar vor Applikation der Einzeldosis eine interne Lagekontrolle ermöglichen. Häufig werden hierfür vor Beginn der Bestrahlung röntgendichte Marker in die Prostata eingebracht. Auch besteht die Möglichkeit einer kontinuierlichen, sonographischen Kontrolle zur exakten Lagebestimmung [2, 42]. Insbesondere durch die IGRT konnte neben einer Reduktion der Nebenwirkungen im Bereich der Nachbarorgane eine Dosisescalation im Bereich der Prostata erreicht werden [45].

Alternativ kann eine interstitielle Bestrahlung (Brachytherapie) erfolgen. Hierbei unterscheidet man zum einen die Low-Dose (LD) Brachytherapie, bei der strahlende Komponenten, zumeist <sup>125</sup>Iod oder <sup>103</sup>Paladium, (sogenannte „seeds“) dauerhaft perineal in die Prostata eingebracht werden. Diese Monotherapie eignet sich vor allem für Patienten mit niedrigem und mittlerem Risikoprofil nach D’Amico [2].

Zum anderen kann eine High-Dose (HD) Brachytherapie, auch Afterloading genannt, unter temporärer Anwendung von <sup>192</sup>Iridium erfolgen. Diese Therapieform bietet sich als Dosisescalationsboost für Patienten mit einem höheren/intermediären Risikoprofil an und kann mit einer perkutanen Bestrahlung kombiniert werden [2, 46].

Da, wie bereits erwähnt, das onkologische Ergebnis des operativen Verfahrens dem der primären Strahlentherapie in etwa gleichzusetzen ist, sollte der Patient über beide Therapieformen aufgeklärt und über die Dauer und die jeweiligen Begleiterscheinungen einer Therapieform informiert werden. Anders als bei der radikalen Prostatektomie bestehen mögliche Nebenwirkungen einer Strahlentherapie insbesondere aus einer Irritation des Blasenbodens/der Urethra sowie einer Reizung des Rektums mit einer akuten oder seltener chronisch verlaufenden Proktitis [47].

#### 2.8.4 Watchful Waiting und Androgendeprivation

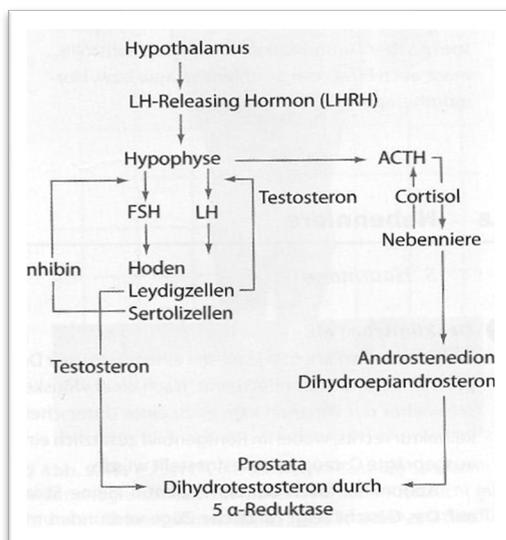


Abbildung 7: Hormonregulation der Androgene: [1]

„Watchful Waiting“ (WW), als auch eine primäre Androgendeprivation, sind zwei Therapieverfahren, die in einem palliativen Setting ihre Anwendung finden. Ähnlich wie bei „Active Surveillance“ findet im Rahmen des „Watchful Waiting“ primär keine interventionelle Therapie statt, solange keine Komplikationen durch einen Tumorprogress eintreten. Hinsichtlich des Patientenkollektives, dem diese Behandlungsstrategien angeboten werden können, unterscheiden sich beide Verfahren jedoch immens. Bei Patienten unter 65 Jahren mit einer Lebenserwartung über 10 Jahren, ist das WW

der radikalen Prostatektomie unterlegen, da diese Patienten kurativ behandelt werden sollten und lediglich bei Vorliegen der bereits genannten Einschlusskriterien eine „Active Surveillance“ Strategie möglich ist [13, 40]. Beim WW hingegen können Patienten eingeschlossen werden, die diese Kriterien nicht erfüllen, eine geringe Lebenserwartung (< 10 Jahren) oder schwerwiegende Komorbiditäten mit sich bringen. Das Behandlungsziel ist in diesem Fall nicht die Heilung, sondern der Erhalt der Lebensqualität.

Die Androgendeprivation beim Prostatakarzinom macht sich das testosteronabhängige Wachstum sowohl der Prostata als auch des Prostatakarzinoms zu Nutze, indem ein medikamentös induzierter Testosteronmangel erzeugt wird. (Abb. 7) Die testikuläre Androgenausschüttung wird durch die Hypophyse, und zwar durch das luteinisierende Hormon (LH) sowie sein Releasing Hormon (LHRH) geregelt. Die Gabe eines LH-RH Agonisten wirkt der physiologischen, pulsatilen Ausschüttung entgegen und führt dauerhaft zur Erschöpfung der LH-Ausschüttung und somit zum Sistieren der Testosteronproduktion. Der Serum-Testosteron-Spiegel sinkt dabei auf Kastrationsniveau ab. LH-RH Agonisten, die praktisch eine pharmakologische Hypophysektomie bewirken, können als 4-Wochen Depot-Spritze, oder auch als 3-monatige Depotinjektion appliziert werden [1].

### 2.8.5 Postoperative Radiotherapie

Eine zusätzliche Bestrahlung nach erfolgter Operation kann bei lokal fortgeschrittenen Tumoren zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens führen und sollte deshalb Risikopatienten angeboten werden [48]. Unterschieden wird hierbei eine adjuvante Strahlentherapie (ART), die binnen 10 – 12 Wochen nach der Operation und bei einem postoperativen PSA-Wert unter der Nachweisgrenze stattfindet, von einer Salvage-Radiatio (SRT), die bei einem nicht abfallendem („Early Salvage Radiatio“), oder erneut ansteigendem (SRT) PSA-Wert durchgeführt wird. In konventioneller Fraktionierung (ED 1,8 – 2,0 Gy) werden Gesamtdosen von 64 bis mittlerweile maximal 70 Gy bei postoperativem PSA-Anstieg oder in der adjuvanten Therapiesituation empfohlen. Hierdurch kann trotz Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eine höhere lokale Tumorkontrolle bei 95% der Patienten mit einer R1 Resektion beobachtet werden. Nach den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie sollte Patienten ab einer Kapselinfiltration, entsprechend Stadium pT3, unabhängig von den Schnitträndern, eine adjuvante Radiotherapie angeboten werden. Patienten mit einer niedrigeren lokalen Tumorausdehnung ( $\leq$  pT2), jedoch positivem Schnittrand, kann diese ebenfalls angeboten werden [13]. Die Bestrahlung selbst dauert auf Grund der Dosisfraktionierung 6 – 7 Wochen und erfolgt in der Regel ambulant. In einer Analyse von 2675 Patienten mit einer Kapselinfiltration (pT3a) entwickelten 47% der beobachteten Personen binnen 10 Jahren ein biochemisches Rezidiv [49]. Würde man nun bei diesen Risikopatienten generell eine adjuvante Bestrahlung vornehmen, um den erwiesenen Benefit auf das biochemisch rezidivfreie Überleben zu erhalten, würde man möglicherweise rund die Hälfte des Patientenkollektivs übertherapieren ohne dass ein Einfluss auf die Überlebensrate gegeben ist. Aufgrund dessen gestaltet sich die Frage nach der optimalen Patientenselektion schwierig. Daher entscheiden sich viele Patienten bei postoperativen PSA-Werten unterhalb der Nachweisgrenze für ein abwartendes Verhalten und regelmäßige, postoperative PSA-Kontrollen.

Insgesamt liegen 3 große randomisierte Studien zur adjuvanten RT nach RPE vor, die alle einen hochsignifikanten Vorteil zugunsten der adjuvanten RT bezogen auf den Endpunkt biochemische

Rezidivfreiheit zeigten: Die EORTC 22911, die SWOG-8794 und die ARO 96-02 / AUO 09/95 Studie [50-54].

Dabei ist die deutsche ARO 96-02 / AUO 09/95 Studie mit 388 pT3-Patienten die Einzige, bei der eine echte adjuvante Situation, also ein PSA-Wert unter der Nachweisgrenze, als Einschlusskriterium gefordert war. Nach Randomisierung erreichten 307 Patienten (80%) einen PSA-Wert im definierten Nullbereich und konnten randomisiert werden. 114 Patienten erhielten eine adjuvante Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 60 Gy, während bei 154 Patienten eine WS-Strategie verfolgt wurde. Primärer Endpunkt, wie auch in der EORTC 22911 Studie, war die biochemische Progressionsfreiheit, die mit Strahlentherapie in allen drei Studien vergleichbar statistisch signifikant verbessert war [50-52, 54, 55]. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 6,7 Jahren zeigte sich ein signifikant verbessertes, ( $p < 0,0001$ ) biochemisch progressionsfreies Überleben von 56% in der bestrahlten Gruppe gegenüber 35% in der WS-Kontrollgruppe. Somit ergab sich eine Risikoreduktion durch die adjuvante Radiotherapie für ein biochemisches Rezidiv mit einer Hazard Ratio von 0,51 bei Patienten mit pT3-Prostatakarzinomen, während kein signifikanter Unterschied beim Metastasen-freien- oder Gesamt-Überleben detektiert werden konnte [55]. In einer Metaanalyse aller drei Arbeiten konnte, bei einer Fallzahl von insgesamt 1743 Patienten, eine Hazard Ratio von 0,47 (95%, KI 0,40-0,56;  $p < 0,0001$ ) und somit eine Senkung des biochemischen Progressionsrisikos um 53% bestimmt werden [56].

Im Unterschied zur EORTC 22911 und ARO 96-02 wurde bei der SWOG-8794 Studie der primäre Endpunkt als Metastasen-freies Überleben definiert. Es wurden 214 Patienten in die ART-Gruppe und 211 in die WS-Gruppe randomisiert, wobei weitere 70 aus der konservativ behandelten Gruppe schlussendlich im Verlauf doch bestrahlt wurden. Das Metastasen-freie Überleben zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,71 (95% KI: 0,54 – 0,94;  $p = 0,016$ ) signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verbessert. Ebenso verbesserte sich das Gesamtüberleben in der Interventionsgruppe mit einer Hazard Ratio von 0,72 (95% KI: 0,55 – 0,96,  $p = 0,023$ ). Somit ergab sich eine Number needed to treat (NNT) zur Verhinderung von Metastasen von 12,2 und eine NNT von 9,1 für die Verhinderung eines Todesfalls binnen 12,6 Jahren [57]. Eine mögliche Ursache dieses zu den anderen Studien divergenten Ergebnisses mag im Umstand liegen, dass auch Patienten mit höherem detektablem bzw. fehlenden aktuellem PSA-Wert in den Bestrahlungsarm (Studienbeginn 1988) eingeschlossen wurden.

Nicht alle Patienten entwickeln trotz diverser Risikofaktoren, wie einem pT3-Tumor oder positivem Schnittrand, ein biochemisches Rezidiv im Verlauf. Daher stellt die Salvage-RT ggf. eine mögliche Alternative zur sofortigen adjuvanten RT nach RPE dar, wenn sie sofort bei einem Wiederanstieg des PSA-Wertes durchgeführt wird. Randomisierte Studienergebnisse liegen zu dieser Fragestellung bisher noch nicht matur vor. Aus retrospektiven Studienergebnissen und Matched-pair Analysen lässt sich ableiten, dass eine Salvage-RT bei maximal niedrigen PSA-Werten einen ähnlichen Therapieerfolg vorweisen könnte wie die sofortige ART [58-62].

## 2.9 Aktueller Stand der Forschung zur postoperativen Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Trotz verbesserter diagnostischer Methoden werden weiterhin viele Patienten mit einem Prostatakarzinom in einem bereits fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Positive Resektionsränder (R1-Resektion), ein hoher Gleason-Score sowie ein extrakapsuläres Wachstum ( $\geq$  pT3a) sind voneinander unabhängige Risikofaktoren für ein Rezidiv nach Prostatektomie [8] [63-65]. Da jedoch nicht jeder Patient mit diesen Risikofaktoren ein biochemisches Rezidiv oder gar Metastasen entwickelt, wird versucht anhand des Risikoprofils eine Vorhersage über den weiteren Krankheitsverlauf zu treffen.

Ein Versagen der operativen Monotherapie, gemessen am Wiederanstieg des PSA-Wertes, ist bei bis zu 60% der operierten Patienten zu erkennen [66], weshalb dieser Risikogruppe nach der deutschen S3-Leitlinie eine adjuvante, postoperative Strahlentherapie angeboten werden sollte [13, 37, 38]. Trotz der drei o.g. großen randomisierten klinischen Studien zur Wirksamkeit einer adjuvanten RT nach radikaler Prostatektomie, die eine signifikante Verbesserung des biochemischen Überlebens zeigten, sind viele Fragen, wie etwa der optimale Zeitpunkt der Radiotherapie, bis dato ungeklärt. Auch gibt es bislang keinen validen, prospektiven Vergleich zwischen adjuvanter Strahlentherapie und Salvage-RT. Exakt diese Evidenzlücke soll die RADICALS-Studie in Zukunft schließen, wobei nicht nur der optimale Zeitpunkt einer RT ermittelt werden soll, sondern auch, ob eine Kombination von Strahlentherapie und androgendeprivativer Therapie sinnvoll ist [67]. Bislang konnte anhand retrospektiver Beobachtungsstudien kein Nachteil in Bezug auf das onkologische Outcome nach Salvage-RT im Vergleich zur adjuvanten RT nachgewiesen werden, was insbesondere bei niedrigen PSA-Werten vor der Salvage-Bestrahlung gilt [59-61, 68].

Bei der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte, handelt es sich somit ausschließlich um Hochrisikopatienten mit pT3a Prostatakarzinom und darüber hinaus gleichzeitig vorhandenen positiven Schnitträndern. Unter den 94 beobachteten Patienten befinden sich neben Wait and See-Patienten ebenfalls Patienten, die entweder eine adjuvante RT, eine Salvage-RT oder eine androgendeprivative Therapie erhielten.

Anhand dieser monozentrischen Patientengruppe mit einem ausschließlich pT3a R1-resezierten Prostatakarzinom sollten die monozentrischen Ergebnisse von zwischen 2005 und 2009 am Klinikum der Universität München radikal prostatektomierten Patienten im Langzeitverlauf evaluiert werden und darüber hinaus, inwieweit eine postoperative RT zum Einsatz kam, und ob sich ein Einfluss auf den Krankheitsverlauf, insbesondere auf das Auftreten eines biochemischen Rezidivs, auch unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren wie präoperativer PSA-Wert und Gleason-Score herausarbeiten lässt.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Einschlusskriterien zur Patientenkohorte und Datensammlung

In Zusammenarbeit mit der Klinik für Urologie der LMU München (Prof. Dr. med. Christian Stief) wurde die Patientenkohorte generiert. Das dabei ausschlaggebende Kriterium zur Aufnahme in die Kohorte war - neben einer Kapselinfiltration (pT3a) und klinisch sowie pathologisch nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen (c/pN0) - das Vorliegen eines positiven Schnittrands. Erfasst wurden Patienten, deren RPE zwischen 2005 und 2009 erfolgte, um einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 4 Jahren zu gewährleisten.

Da die RPE durchgehend am Campus Großhadern erfolgte, lagen die Patientendaten bis zum Zeitpunkt der Operation in Form von Krankenakten vollständig vor. Aus diesen Akten wurden die klinischen Parameter sowie die präklinische Diagnostik entnommen. Neben dem Gleason-Score und dem Ergebnis der Stanzbiopsie sowie dem daraus resultierenden Datum der Erstdiagnose wurden PSA-Werte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, sowie der präoperative PSA-Wert dokumentiert. Ebenfalls erfasst wurden die Daten der operativen Resektion sowie das anschließende pathologische Staging nach TNM.

Da in der Regel die weitere Nachsorge nach radikaler Prostatektomie bei niedergelassenen Urologen stattfindet, wurde zu Beginn der Datenerhebung jedem Patienten ein Informationsschreiben mit der Bitte um eine Einverständniserklärung zur Akteneinsicht, beziehungsweise zur Informationseinholung bei dem jeweiligen Urologen zugesendet (Anlage 1). Nach Zustimmung des Patienten wurden postoperative Befunde wie der PSA-Verlauf, erneut stattgehabte Diagnostik, sowie gegebenenfalls weitere, sich anschließende Behandlungen erfasst und mittels SPSS 22 tabellarisiert.

Das Augenmerk lag hierbei auf etwaigen PSA-Rezidiven sowie weiterführenden Therapien. Sofern eine Hormon-, Strahlen- oder Chemotherapie durchgeführt wurde, wurden diese, deren Beginn und Dauer, wie auch die PSA-Werte im Verlauf erfasst. Im Falle einer Radiotherapie wurde darüber hinaus der Bestrahlungsplan mit den jeweils applizierten Gesamt- und Einzeldosen sowie dem Bestrahlungsvolumen dokumentiert.

Sofern im Laufe der Erkrankung Metastasen oder makroskopische Lokalrezidive diagnostiziert wurden, wurden diese ebenfalls mit Diagnosedatum und ihrer Lokalisation in die Analyse aufgenommen.

## 3.2 Statistik

Für die statistische Auswertung der gesammelten Daten wurde das Programm „IBM SPSS Statistics 22“ verwendet. Die demographischen/klinischen Daten des Patientenkollektives wurden mittels deskriptiver Statistik erhoben. Anhand des präoperativen PSA-Wertes ( $PSA \leq 10\text{ng/ml}$  vs.  $10 < PSA < 20\text{ng/ml}$  vs.  $PSA \geq 20\text{ng/ml}$ ), des pathologischen Gleason-Score (6 vs. 7a vs. 7b vs. 8-10) und des postoperativen PSA-Verlaufs wurden klinisch relevante Subgruppen gebildet.

Der primäre Endpunkt dieser retrospektiven Auswertung war das Auftreten eines biochemischen Rezidivs, definiert als ein PSA-Anstieg auf  $>0,2\text{ ng/ml}$ .

Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, welches als Zielereignis alle tumorabhängigen und tumorunabhängigen Sterbefälle beinhaltet und das tumorspezifische Überleben, bei welchen als Zielereignis nur die tumorabhängigen Sterbefälle gewertet werden. Ferner wurde das Metastasen-freie Überleben, welches definiert ist als die Zeit bis zum klinischen Nachweis von ossären, extrapelvin lymphogenen und viszeralen Metastasen, erhoben. Zur Berechnung der genannten Endpunkte wurden Überlebensfunktionen anhand der Methoden nach Kaplan und Meier erstellt und ausgewertet [69]. Cox-Regressionsanalysen mit Hazard Ratios (HR) sowie dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle (CI) [70] wurden durchgeführt, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen präoperativem PSA-Wert, pathologischem Gleason Score und Ausmaß, Fokalität (unifokal versus multifokal) und vorherrschender Gleason Pattern an der R1-Region mit dem biochemisch rezidivfreien Überleben nachzuweisen. Als signifikant wurde hierbei ein p-Wert  $< 0,05$  angesehen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt 94 Patienten mit einem pT3a c/pN0 cM0 R1 Status konnten für die retrospektive Auswertung identifiziert werden, für 91 Patienten lag eine Referenzpathologie vor (Prof. Dr. R. Knüchel-Clarke, Aachen; Prof. Dr. A. Hartmann, Erlangen). Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der RPE betrug 65 Jahre, wobei der jüngste Patient mit 50, der Älteste mit 76 Jahren operiert wurde. Diese Daten sind nahezu identisch mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose, da zwischen Diagnosestellung und RPE durchschnittlich 1,07 Monate (range 0 – 11 Monate) vergingen. Während sich die initiale Diagnostik auf die Durchführung einer DRU sowie eines transrektalen Ultraschalls und einer anschließenden Sextanten-Biopsie beschränkte, erfolgte bei Hochrisikopatienten in der Regel eine Schnittbildgebung der Beckenregion mittels CT oder MRT. Bei PSA-Werten > 10 ng/ml oder einem Gleason-Score  $\geq 8$  war entsprechend der Empfehlung der S3-Leitlinie eine Knochenszintigraphie zum Metastasenausschluss erfolgt. Der präoperative PSA-Wert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug im arithmetischen Mittel 14,5 ng/ml, der Median lag bei 8,8 ng/ml. Die Wertespanne („range“) reichte von minimal 2,6 ng/ml bis zu einem maximalen PSA-Wert von 151,0 ng/ml. Bei den meisten Patienten entsprach der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dem präoperativen Wert, da bei einem auffälligen Wert die zumeist unmittelbar durchgeführte Biopsie zügig zur RPE führte. Tabelle 9 zeigt die Parameter des gesamten Kollektivs zum/kurz nach dem Zeitpunkt der RPE.

Anhand des PSA-Wertes sowie des durch die Stanzbiopsie ermittelten Gleason-Scores und des T-Stadiums erfolgte eine präoperative Risikoeinstufung nach der D’Amico-Klassifikation. Mehr als zwei Drittel der Patienten, bei denen präoperativ eine niedrige oder mittlere Risikogruppe nach D’Amico angenommen wurde, stellte sich letztlich ein Hochrisiko-Status nach RPE und feingeweblicher Graduierung heraus. Bei 91 Patienten (97%) war zeitgleich mit der RPE eine pelvine Lymphadenektomie erfolgt, bei der im Median 10 Lymphknoten entfernt wurden.

Da die Daten des Patientenkollektivs dieser Arbeit in eine große multizentrische Analyse eingingen, lag für fast alle Patienten (n=91) eine Referenzpathologie vor, welche den pT3a R1 Status bestätigt hatte [5]. Dabei wurden weitere spezifische Merkmale des positiven Resektionsrandes untersucht: Unifokaler vs. multifokaler R1-Status, Länge des positiven Resektionsrandes in Millimetern sowie das vorherrschende Gleason Pattern am positiven Resektionsrand.

Das mediane Follow-up des Patientenkollektivs lag bei 80 Monaten (6,7 Jahren), der maximale Nachbeobachtungszeitraum bei 108 Monaten (9 Jahren) (range: 22-108 Monate).

Tabelle 9: Patientencharakteristika vor / kurz nach RPE [\*fehlende Daten von 3 Patienten]

<b>Gesamtzahl an Patienten (n - %)</b>	94	100%
<b>Medianes Alter bei RPE (in Jahren - range)</b>	65	50-76
<b>Medianer PSA vor RPE [ng/ml] - range</b>	14,5	2,6 – 151,0
<b><u>Risikogruppen nach D’Amico vor RPE [Patientenanzahl n - %]</u></b>		
- Niedriges Risiko	24	26%
- Mittleres Risiko	51	54%
- Hohes Risiko	19	20%
<b>Zeit zwischen Erstdiagnose und RPE [Monate] -range</b>	1,07	0 – 11
<b>Stattgefundene LAE [Anzahl n - %]</b>	91	97%
<b>Median entfernte Lymphknoten bei LAE - range</b>	10	0-30
<b>c/pN0 cM0 [Patientenanzahl n - %]</b>	94	100%
<b><u>Gleason-Score im RPE-Präparat [Anzahl n - %]</u></b>		
6	12	13%
7a	33	35%
7b	24	26%
8	19	20%
9	6	6%
<b><u>PSA Nadir nach RPE [Patientenanzahl n - %]</u></b>		
PSA < 0,07 ng / ml	71	76%
PSA ≥ 0,07 ng / ml	23	24%
<b><u>Primäres Gleason Pattern am Resektionsrand [Anzahl n - %]*</u></b>		
3	31	33%
4	51	54%
5	9	10%
<b><u>Fokalität am Resektionsrand [Anzahl n - %]*</u></b>		
Unifokal	61	65%
Multifokal	30	32%
<b>Mediane Länge der Resektionsränder [mm - range]*</b>	3.0	0,2 – 23,7

## 4.2 PSA-Werte und Häufigkeit einer postoperativen Strahlentherapie nach RPE

Nach RPE fiel der PSA-Wert bei 71 Patienten (76%) im geforderten Zeitfenster unter die Nachweisgrenze ( $< 0,07$  ng/ml). Von diesen 71 Patienten blieben in einer medianen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten 36 Patienten (51%) PSA-negativ, im Folgenden als „Subgruppe 1“ bezeichnet.

Bei 35 von diesen 71 Patienten (49%) kam es im weiteren Verlauf zu einem biochemischen Rezidiv, im Folgenden als „Subgruppe 2“ bezeichnet.

Bei den verbleibenden 23 Patienten (24%) bestand nach RPE ein persistierender PSA-Wert ( $> 0,07$  ng/ml), im Folgenden als „Subgruppe 3“ bezeichnet. Der postoperative Maximalwert lag bei 6,0 ng/ml. Nur 8 der insgesamt 60 postoperativ radiotherapierten Patienten erhielten ihre Therapie in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Campus Großhadern, während die restlichen 52 Patienten in auswärtigen Zentren oder Praxen für Strahlentherapie behandelt wurden. Daher – und auch in Abhängigkeit der ggf. ermittelten Rezidivlokalisationen - unterscheiden sich die Bestrahlungsprotokolle etwas hinsichtlich angewandter Dosis-Volumen-Konzepte. Tabelle 12 zeigt die angewandten Protokolle, die aber durchweg internationalem Standard entsprechen.

Am Campus Großhadern wurde im Beobachtungszeitraum eine CT-geplante 3D-konformale oder intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) eingesetzt, wie exemplarisch in Abb. 8 dargestellt.

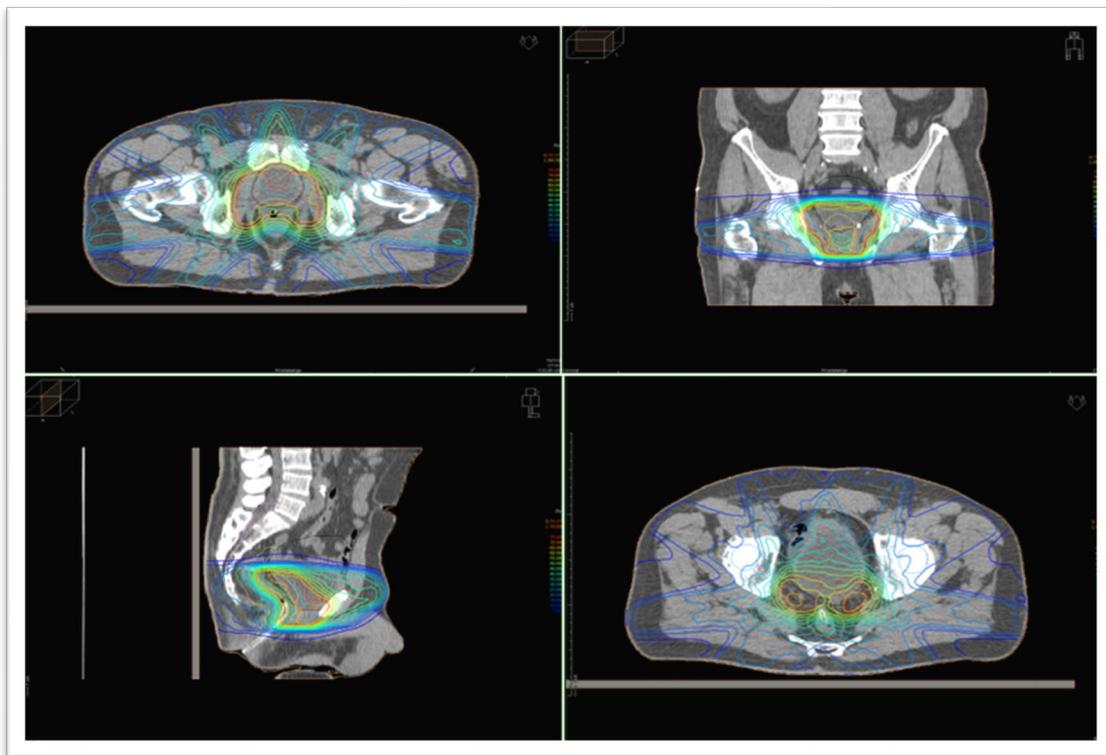


Abbildung 8: IMRT Bestrahlungsplanung am Klinikum der Universität München (Großhadern)

Tabelle 10: Dosis-Volumen-Konzepte der bestrahlten Patienten

<b>Mediane Dosis (Gy) und Patientenanzahl</b>	<b>Subgruppe 1: Kein PSA- Rezidiv</b>	<b>Subgruppe 2: PSA-Rezidiv</b>	<b>Subgruppe 3: Persistierender PSA-Wert</b>
<b>Prostata- /Samenblasenloge</b>	66,2 (60,0–66,6) (14 Patienten)	66,6 (59,4–70,4) (28 Patienten)	66,6 (60,0–72,0) (18 Patienten)
<b>Davon anteilig mit Volumenverkleinerung nach „Erweiterter Prostata-/ Samenblasen- loge“</b>	50,4 (5/14 Patienten)	50,4 (45,0–50,4) (8/28 Patienten)	50,4 (45,0–50,4) (7/18 Patienten)
<b>Davon anteilig mit pelvinem Lymphabfluss</b>	/ (0 Patienten)	50,4 (50,4–57,6) (1/28 Patienten)	50,4 (2/18 Patienten)

Da die Subgruppe 1 ausschließlich aus Patienten besteht, die zu keinem Zeitpunkt im Nachbeobachtungszeitraum ein PSA-Rezidiv erlitten, repräsentiert diese Gruppe in Tabelle 10 alle rein adjuvant behandelten Patienten bei postoperativ nicht nachweisbarem PSA-Wert. Hier wurde eine mediane Gesamtdosis von 66,2 Gy in 1,8 Gy oder 2,0 Gy/Tag Fraktionen fünf Mal/Woche auf die Prostata- und Samenblasenloge appliziert. Fünf dieser Patienten erhielten nach 50,4 Gy eine Volumenverkleinerung auf die engere Prostataloge. Die Samenblasenloge war jeweils bereits im primären Zielvolumen enthalten. In Subgruppe 2/3 war dies bei 8, respektive 7 Patienten der Fall, bei einer vergleichbaren medianen Gesamtdosis auf die Prostata-/Samenblasenloge von 66,6 Gy. Bei einem Patienten der Subgruppe 2 sowie bei zwei Patienten der Subgruppe 3 wurde der Lymphabfluss bei dort möglicher Rezidivursache mitbehandelt. Vereinzelt wurden bei Patienten der Subgruppen 2 und 3 höhere Gesamtdosen bis 70,4 bzw. 72 Gy im Bereich der Prostataloge verwendet, der Annahme folgend, dass auch in der postoperativen Situation je nach Risikokonstellation eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen 66 und 72 Gy besteht.

### 4.3 Zeitintervall zwischen postoperativer Strahlentherapie und RPE

Die mediane Zeitspanne zwischen RPE und Beginn der Bestrahlung liegt in Subgruppe 1 mit nicht detektablem PSA bei median 4 Monaten (range 1 – 15 Monate). Von den 18 bestrahlten Patienten mit persistierendem PSA-Wert wurden 17 innerhalb der ersten 31 Monate nach Operation behandelt bei einem Median von 6 Monaten (range 1 – 92 Monate). Etwa die Hälfte der primär PSA-negativen Patienten erlitt nach erfolgter Resektion ein biochemisches Rezidiv (Subgruppe 2). Die mediane Zeit bis zum Beginn einer RT lag bei dieser Gruppe bei 28 Monaten (range 3 – 87 Monate), entsprechend dem postoperativ verzögerten Ansteigen des PSA-Wertes bei biochemischem Rezidiv. Abb. 9 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven des Zeitpunkts der Radiotherapie aufgeschlüsselt nach Subgruppen. Die Kurven der rein adjuvant behandelten Patienten (Subgruppe 1) sowie der Patienten mit postoperativ persistierendem PSA (Subgruppe 3) deckt sich für die ersten Monate, da der Zeitpunkt einer notwendigen Radiatio früh nach der RPE liegt, während bei Subgruppe 2 erst eine Behandlung stattfand, wenn es zu einem späteren Wiederanstieg des PSA-Wertes gekommen war.

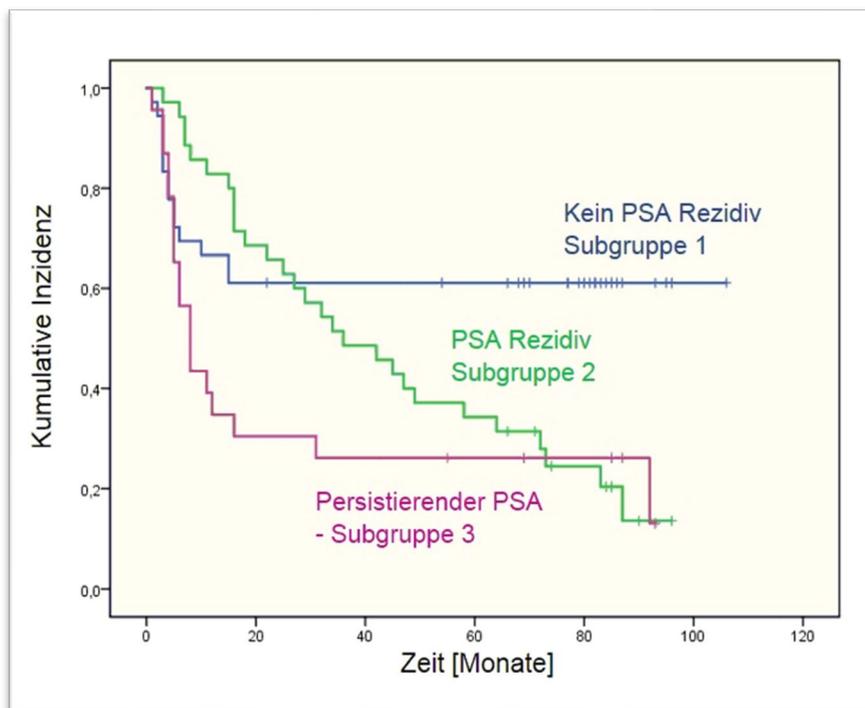


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung Zeitintervalle bis zur Radiotherapie /Subgruppe

#### 4.4 Abhängigkeit postoperative PSA-Entwicklung von initialen PSA-Werten und Gleason-Score im Kollektiv

Die Wahrscheinlichkeit, dass postoperativ ein PSA-Rezidiv oder eine PSA-Persistenz auftreten, war in dieser Arbeit beim untersuchten Patientenkollektiv vor allem mit der Höhe des Gleason-Scores im Prostatektomie-Präparat und weniger mit der Höhe des PSA-Wertes bei Diagnosestellung assoziiert (Abb. 10-13). Obwohl die Patientengruppe mit postoperativ nicht detektablem PSA anteilig am meisten Patienten mit Ausgangs-PSA-Werten  $<10$  ng/ml und Gleason-Scores von 6 und 7a hatte, und Patienten mit persistierendem PSA nach RPE anteilig häufiger PSA-Werte von  $> 10$  bzw.  $> 20$  ng/ml und deutlich häufiger Gleason-Scores zwischen 8 und 10 hatten, zeigte die univariate Cox-Regressions-Analyse statistisch keine signifikante Assoziation zwischen präoperativem PSA-Level ( $<10$ ,  $10-20$ ,  $\geq 20$  ng/ml) und biochemischer Rezidivrate (Hazard Ratio [HR] 1.146, 95% Konfidenzintervall [CI] 0.860–1.527,  $p = 0.353$ ). Jedoch war der Gleason-Score ein hochsignifikanter Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv (HR 1.327, 95% CI 1.080–1.632,  $p = 0.007$ ). Korrelierend hatte die rezidivfreie Patientengruppe günstigere Gleason Scores und präoperative PSA-Werte. Die Subgruppe mit PSA-Persistenz nach RPE hatte die höchsten Gleason-Scores und (trotz fehlender statistischer Signifikanz) präoperativen PSA-Werte. In der Patientengruppe mit biochemischem Rezidiv im Verlauf zeigten sich anteilig am häufigsten PSA-Werte zwischen  $<10$  bzw.  $<20$  ng/ml und Gleason-Scores von 7a/7b.

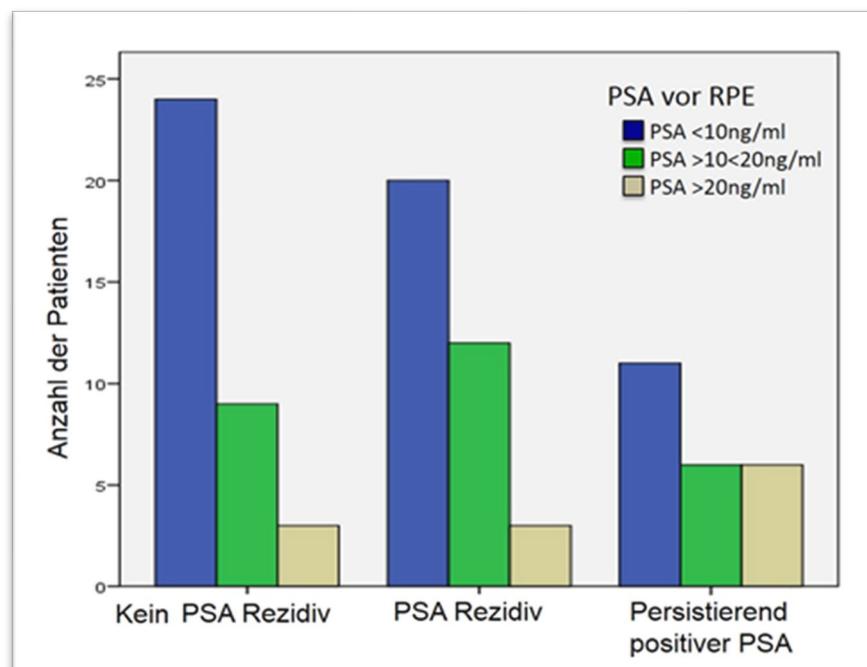


Abbildung 10: Verteilung prä- und postoperative PSA –Werte nach Risikoprofil / Subgruppe

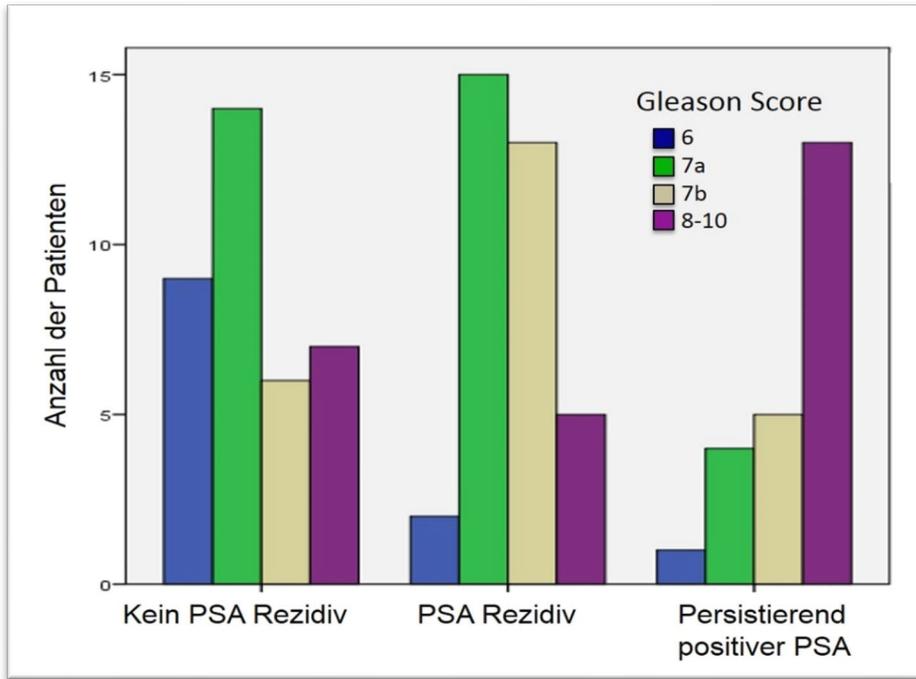


Abbildung 11: Verteilung anteilige Gleason-Scores / Subgruppe

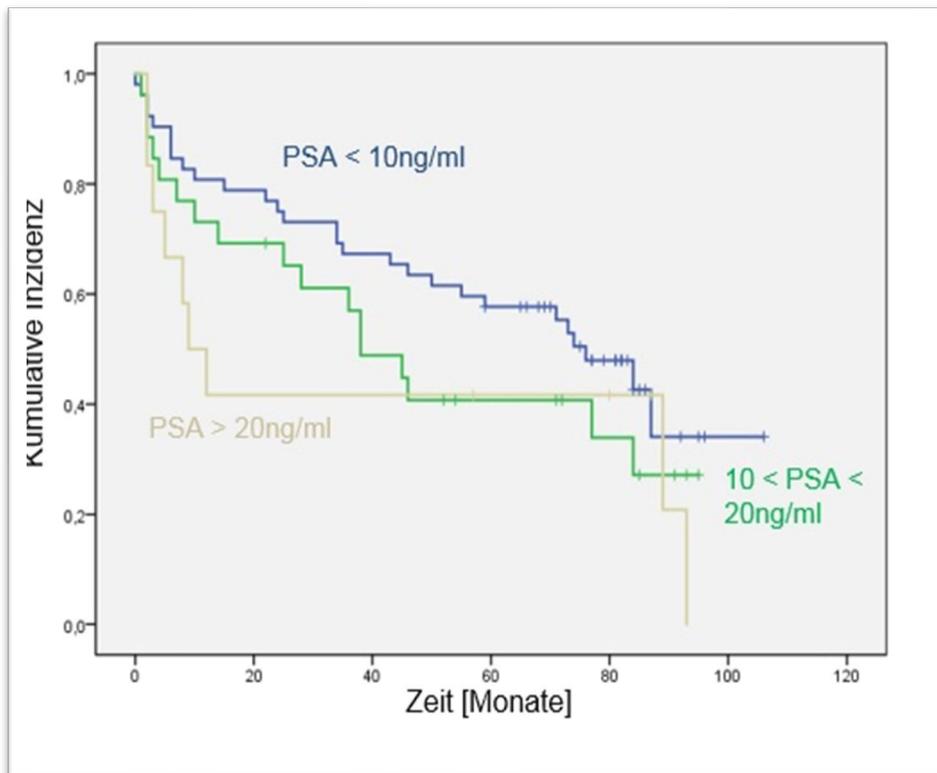


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung biochemische Rezidivfreiheit in Abhängigkeit präoperativer PSA-Wert

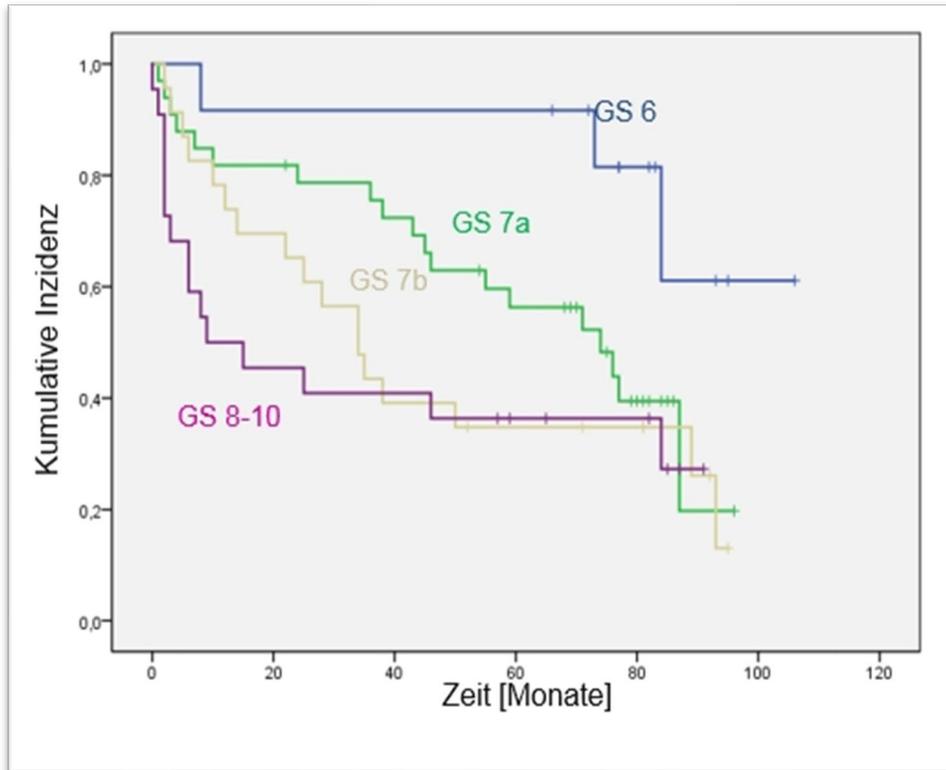


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung biochemische Rezidivfreiheit in Abhängigkeit Gleason-Score

#### 4.5 Einfluss der Schnitttrandcharakteristika auf die biochemische Progressionsfreiheit

Bei 91 der insgesamt 94 Patienten erfolgte eine erneute Evaluation der Operationspräparate zur Bestätigung des R1-Resektions-Status und Feststellung der jeweiligen Schnitttrandcharakteristika (Referenzpathologie). Unterscheidungskriterien waren hierbei das Vorliegen von unifokalen gegenüber multifokalen Schnittträndern, das vorherrschende Gleason-Pattern im R1 Bereich sowie die jeweilige Länge des positiven Resektionsrandes. Die Mehrheit der Patienten zeigte hierbei einen unifokalen Befall (61/94 Patienten [65%] mit einem GS von 4; 51/94 Patienten [54%]). Die mediane Länge lag bei allen untersuchten Patienten bei 3,0 mm (0,2 – 23,7 mm).

Eine univariate Cox-Regressionsanalyse konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der bestehenden Fokalität (unifokal vs. multifokal) (HR: 0,722; 95% KI: 0,423 – 1,233,  $p = 0,233$ ), dem Gleason-Score (GS 4/5 vs.  $GS \leq 3$ ) (HR: 1,383, 95% KI: 0,796 – 2,403,  $p = 0,250$ ) sowie dem Längenausmaß des positiven Schnitttrands ( $\leq 3\text{mm}$  vs.  $> 3\text{mm}$ ) (HR: 1,212, 95% KI: 0,718 – 2,045,  $p = 0,472$ ) und dem Risiko eines biochemischen Rezidivs zeigen.

## 4.6 Durchführung einer additiven postoperativen Hormontherapie

Insgesamt erhielten 24 der 94 Patienten (26%) eine meist kurzzeitige Androgendeprivation (ADT) anschließend an die RPE, davon zwei Patienten (ein Patient dauerhaft) ohne postoperativen PSA-Nachweis. Dies wurde von den nationalen und internationalen Leitlinien zum gegebenen Zeitpunkt nicht empfohlen, vom niedergelassenen Urologen aber so durchgeführt.

In der Gruppe der Patienten mit biochemischem Rezidiv (Subgruppe 2) erhielten 6 von 7 Patienten, in der Gruppe mit persistierendem PSA (Subgruppe 3) 12 von 15 Patienten eine Langzeit-ADT.

Zur medianen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten waren 61 Patienten des Gesamtkollektivs PSA-negativ. Von diesen 61 Patienten standen zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle noch 5 (8%) unter dem Einfluss einer Hormontherapie (s. Abb. 14). Innerhalb der zu diesem Zeitpunkt 33 PSA-positiven Patienten standen 14 unter dauerhafter ADT.

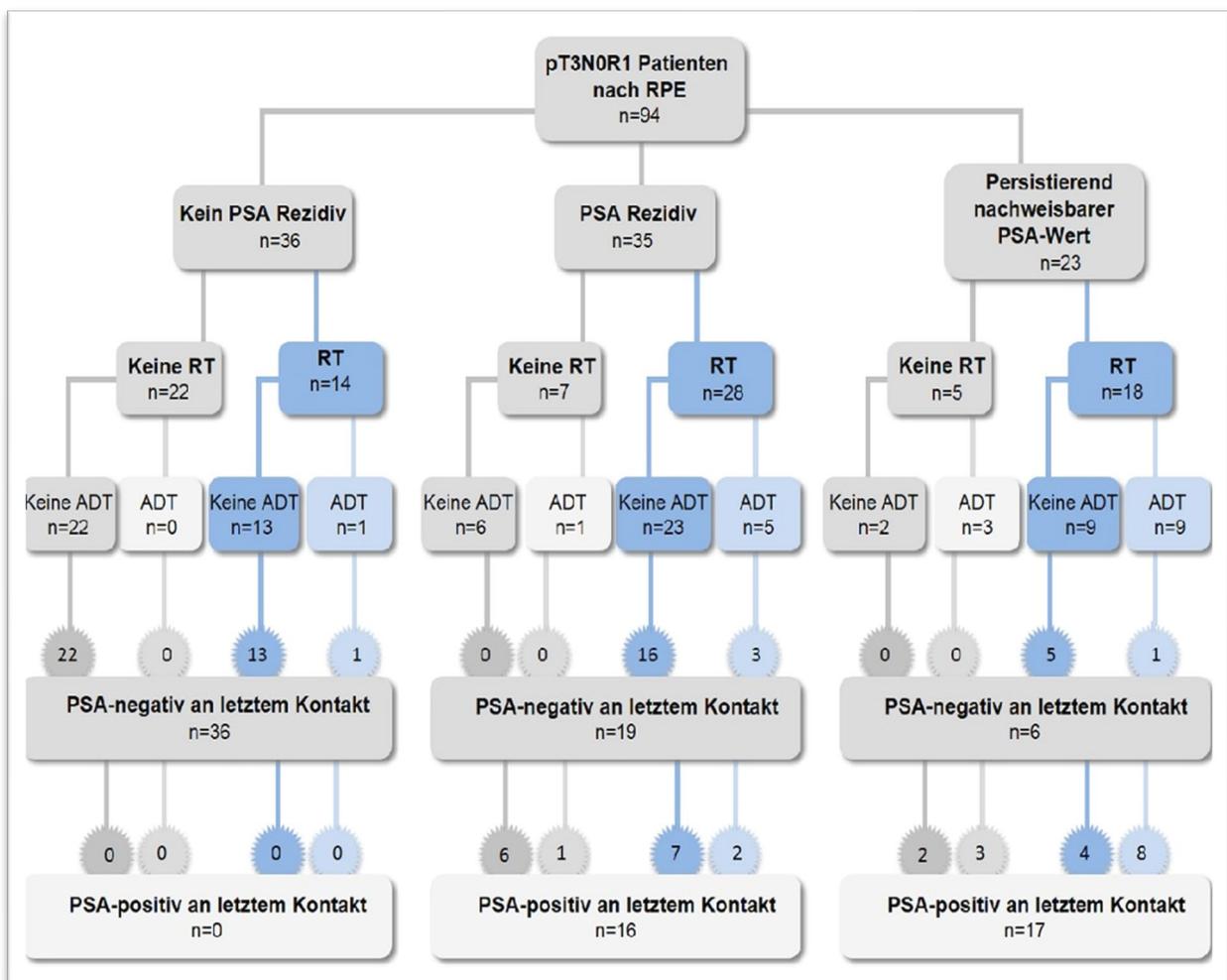


Abbildung 14: Übersicht der Patientenkohorte nach Subgruppen bzgl. letztem PSA Wert und jeweils erfolgter Therapien

Abb. 15 zeigt das Zeitintervall bis zur Einleitung einer ADT für Subgruppe 2 und 3, jeweils aufgesplittet in die Patienten, die entweder eine RT erhalten hatten oder nicht. Eine ADT kam bei postoperativ PSA-positiven Patienten früher und häufiger zum Einsatz als in der Gruppe der Patienten mit verzögert auftretendem biochemischen Rezidiv.

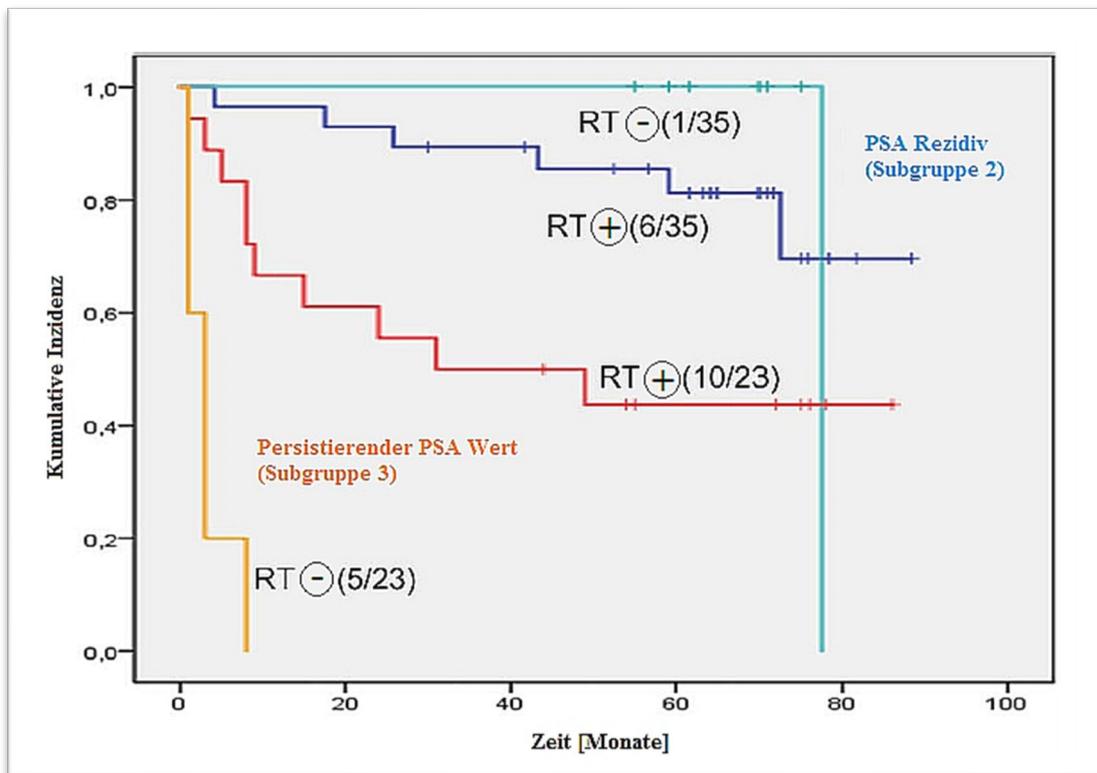


Abbildung 15: Zeit bis zur Hormontherapie der Subgruppen 2 (blau/türkis) und 3 (rot/orange) aufgeteilt in bestrahlte und nicht bestrahlte Patienten

#### 4.7 Gesamtüberleben, tumorspezifisches Überleben und Metastasen-freies Überleben der Gesamtkohorte

Während des gesamten Beobachtungszeitraums verstarben 10 der insgesamt 94 Patienten. Zur medianen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten waren 8 Patienten verstorben. Abb. 16 zeigt das Gesamtüberleben der Patientenkohorte. Drei dieser Patienten verstarben dabei an den Folgen ihrer Prostatakarzinomerkrankung zwischen dem 55. – 66. Monat und somit noch vor dem Ende der medianen Nachbeobachtungszeit. Alle drei Patienten stammten aus der Gruppe der postoperativ PSA-positiven Patienten (Subgruppe 3). Zwei dieser Patienten hatten dabei im Anschluss an ihre Operation eine Salvage-RT bekommen. Abb. 17 zeigt das tumorspezifische Überleben der untersuchten Kohorte.

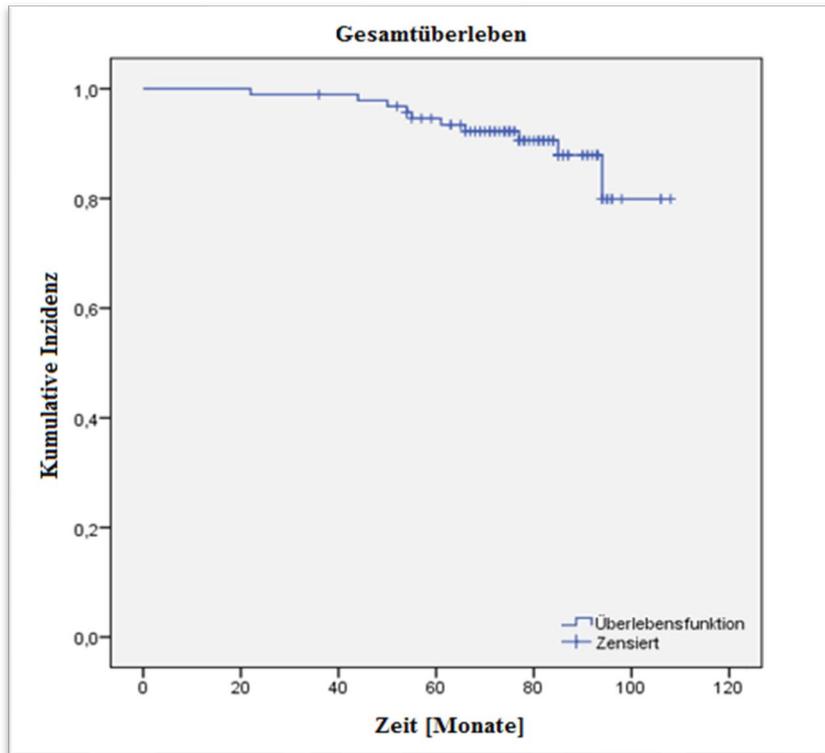


Abbildung 16: Gesamtüberleben der Gesamtkohorte nach Kaplan-Meier

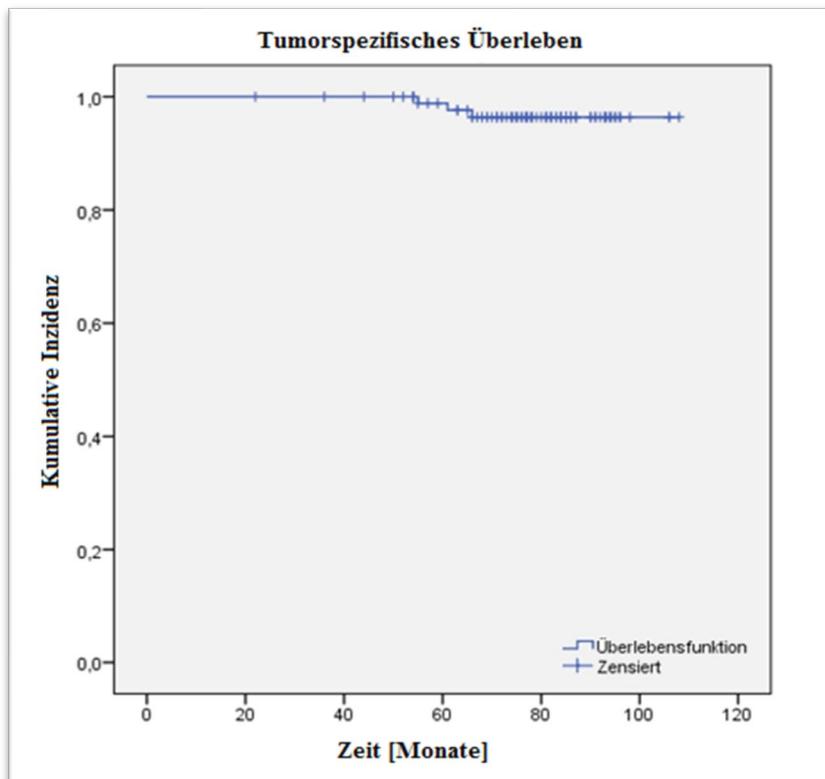


Abbildung 17: Tumorspezifisches Überleben der Gesamtkohorte nach Kaplan-Meier

Bis zum Ende des gesamten Beobachtungszeitraums traten bei insgesamt 10 Patienten Fernmetastasen auf. Wie bereits dargestellt (2.6.1.) folgt die Verteilung der Metastasenlokalisationen dabei den typischen Ausbreitungswegen des Prostatakarzinoms mit einer Mehrheit an ossären Metastasen. Abb. 18 zeigt das Metastasen-freie Überleben der Gesamtkohorte, wobei dieses als Zeit von der operativen Therapie bis zum Auftreten einer Metastase oder des Todes durch jegliche Ursache definiert wurde. Dabei traten bei 3 Patienten Fernmetastasen ohne jemals stattgefundene Radiotherapie auf. In der Gruppe der bestrahlten Patienten zeigten 4 Patienten nur Fernmetastasen, während 3 weitere zusätzlich einen regionären Lymphknotenbefall hatten. Bei einem Patienten waren nur die pelvinen Lymphabflusswege befallen, während ein Patient neben einem Lokalrezidiv und lokalem Befall der Lymphabflusswege ebenfalls Fernmetastasen entwickelte.

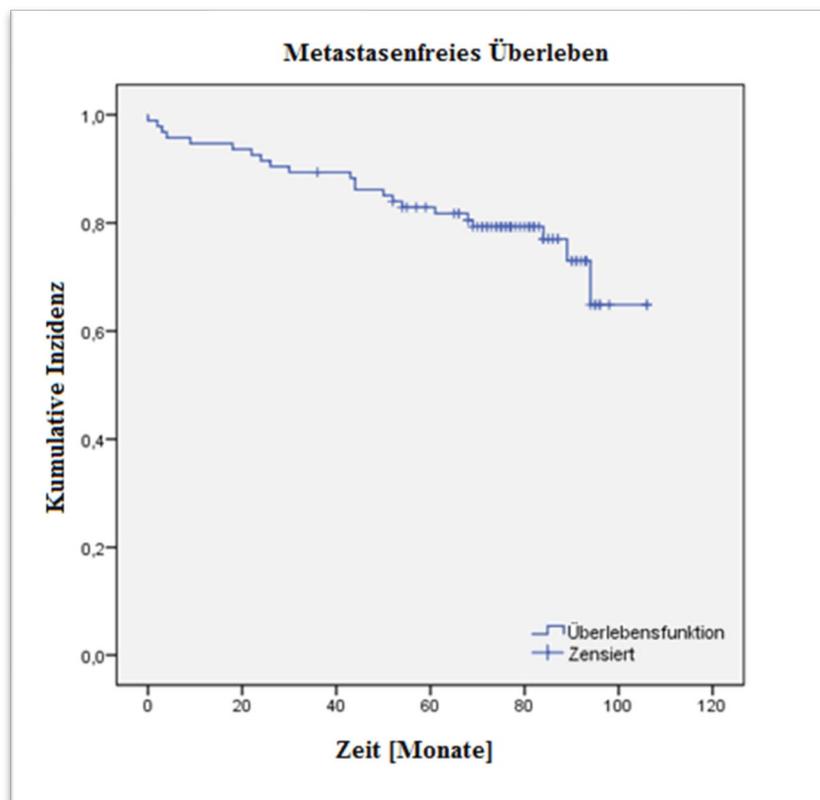


Abbildung 18: Metastasen-freies Überleben der Gesamtkohorte nach Kaplan-Meier

## 5 Diskussion

### 5.1 Patientencharakteristika

Das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, welche zwischen den Jahren 2005 und 2009 an der Urologischen Klinik des Klinikums der Universität München eine radikale Prostatektomie erhalten hatten und histopathologisch bei der Aufarbeitung des Operationspräparates der Prostata ein pathologisches Stadium pT3a R1 aufwiesen. Darüber hinaus lag bei allen Patienten ein c/pN0 Stadium vor, welches bei 97% (91/94) der Patienten durch eine adäquate Lymphadenektomie (median 10 entfernte Lymphknoten) pathologisch gesichert worden war. Der Altersmedian liegt mit 65 Jahren etwas unterhalb des mittleren Erkrankungsalters für ein Prostatakarzinom, woraus entsprechend gängiger klinischer Praxis und Studienlage abgeleitet werden kann, dass jüngere Patienten bei Diagnosestellung eher einer Operation zugeführt werden, da mit zunehmendem Alter, bedingt durch potenzielle internistische Komorbiditäten, das Operationsrisiko ansteigt. Der mediane präoperative PSA-Wert lag mit 14,5 ng/ml für die Gesamtkohorte im intermediären Bereich, wobei einzelne Patienten deutlich höhere PSA-Werte (bis zu einem Maximum von 151 ng/ml bei einem Patienten) aufwiesen. Der Risikoklassifikation nach D'Amico folgend werden Patienten mit initialen PSA-Werten von >20 ng/ml bereits ohne weitere Risikofaktoren der Hochrisikogruppe für das Erleiden eines biochemischen Rezidivs bzw. einer im Krankheitsverlauf ggf. eintretenden klinisch manifesten Metastasierung zugeordnet, wobei letztere vor allem mit dem initialen PSA-Wert und dem Gleason-Score korreliert [33, 49, 63, 64, 71].

Etwas auffällig im untersuchten Kollektiv ist die Divergenz zwischen prätherapeutischer klinischer Risikoeinschätzung nach D'Amico mit 26% Niedrigrisiko-, 54% Intermediärrisiko- und nur 20% Hochrisikopatienten, die letztlich dann alle ein pT3a-Stadium aufwiesen. Unter Berücksichtigung der drei der D'Amico-Klassifikation zugrundeliegenden Parameter PSA, klinisches T-Stadium und Gleason-Score aus der Stanzbiopsie beruht diese Divergenz mit einem postoperativ resultierenden „Up-Staging“ im vorliegenden Kollektiv am ehesten auf Unschärfen in der prätherapeutischen Festlegung des T-Stadiums bei der digital-rektalen Untersuchung, in geringerem Maße möglicherweise auch auf der Möglichkeit eines höheren Gleason-Scores im Prostatektomiepräparat als in der Stanzbiopsie [72, 73].

Eine Besonderheit der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten liegt sicher darin, dass es für alle Patienten eine erweiterte zentrale Referenzpathologie gab, die im Zuge einer nachfolgenden multizentrisch gepoolten Analyse [5] erfolgte und in welche die hier monozentrisch ausgewerteten Patienten eingingen. Dieser Umstand ist als besonderes Qualitätskriterium hinsichtlich des histopathologischen Befundes zu verstehen, da auch aus klinisch kontrollierten Studien bekannt ist, dass hinsichtlich der Beurteilung eines pT3a R1-Befundes erhebliche „inter-observer“-abhängige Unterschiede auftreten können [74, 75].

## 5.2 PSA-Werte, Häufigkeit, Zeitintervall und Effekt einer postoperativen Strahlentherapie nach RPE

Von den in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten 94 Patienten erreichten 6-8 Wochen nach RPE 71 Patienten (76%) einen postoperativen PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze ( $\leq 0,07$  ng/ml). 23 Patienten (24%) hatten einen postoperativ persistierenden PSA-Wert mit einem medianen Wert von 0,3 ng/ml. Das Maximum bei einem Patienten lag bei 6 ng/ml. Die Angaben über den Anteil der Patienten mit postoperativer PSA-Persistenz schwanken in der Literatur erheblich und werden in gemischten Kollektiven mit bis zu 20% angegeben. Dabei korreliert dieser Prozentsatz natürlich mit dem vorherrschenden Risikoprofil in Abhängigkeit von präoperativem PSA-Wert, Gleason Score, T-Stadium und R-Status innerhalb eines untersuchten Kollektivs, was eine Vergleichbarkeit entsprechender Daten erschwert [76-79]. Die deutsche randomisierte ARO 96-02 / AUO 09/95 schloss nur Patienten mit pT3/4 N0 Stadium – mit oder ohne positivem Resektionsrand – ein. Voraussetzung für eine Randomisierung +/- adjuvante RT war außerdem ein nicht detektbarer PSA-Wert 6 Wochen nach RPE, was 388 Patienten erreichten. 78 weitere Patienten zeigten aber eine PSA-Persistenz, was einem Anteil von 16,7% aller zunächst gescreenten Patienten entspricht. In der hier vorliegenden Arbeit lag der mediane PSA der Patienten mit 14,5 ng/ml höher als in vorgenannter Studie (ARO 96-02: PSA-negative Patienten median  $< 10$  ng/ml, PSA-Persistenz-Gruppe 16,5 ng/ml, Maximalwert im ARO 96-02 Gesamtkollektiv 99 ng/ml), der Anteil der Patienten mit einem Gleason Score von 8-9 war mit 26%/27% in etwa vergleichbar. Andererseits beinhaltete die ARO 96-02 / AUO 09/95 Studie auch Patienten mit  $>pT3a$  Stadien wie auch negativem Resektionsrand. Somit lässt sich die höhere PSA-Persistenz-Rate von 24% in der eigenen Analyse möglicherweise auf höhere initiale PSA-Level im Kollektiv wie mögliche Unschärfen im präoperativen Staging – auch bedingt durch den retrospektiven Ansatz dieser Arbeit – zurückführen.

Von den 71 zunächst PSA-negativen Patienten nach RPE entwickelten in unserem Beobachtungszeitraum 35 Patienten (49%) ein biochemisches Rezidiv, was damit durchaus im Bereich publizierter Kollektive liegt, wenn man die medianen Nachbeobachtungszeiten im Vergleich entsprechend berücksichtigt. Die multizentrische retrospektive Analyse von Karl et al. mit 536 Patienten nach RPE, in welche letztlich auch die Daten dieses monozentrischen Kollektivs eingingen, berichtet bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten eine in etwa vergleichbare biochemische Rezidivrate von 39,7% [5]. In der ARO 96-02 / AUO 09/95 Studie betrug diese für initial PSA-negative Patienten nach 5 Jahren 42% (ohne adjuvante RT) bzw. 25,7% (mit adjuvanter RT). [50-52, 55].

Von den initial PSA-negativ Patienten erhielten in der vorliegenden Auswertung nur 14/71 (20%) eine unmittelbare adjuvante RT. Diese Quote ist angesichts 2005-2009 bestehender Leitlinienempfehlungen [13, 37, 38] gerade für ausschließlich pT3a R1 Patienten recht niedrig. Eine vergleichbar niedrige Rate

berichtet Ghia et al. bei einer pT3 R1-Kohorte nach RPE aus den Jahren 2004-2005. Lediglich 18% der Patienten wurden einer adjuvanten RT trotz bestehender evidenzbasierter Leitlinienempfehlung zugeführt [65].

Dies ist am ehesten dem Umstand geschuldet, dass die randomisierten Studien zur adjuvanten RT bis dato nur eine Verbesserung des progressionsfreien, aber nicht eindeutig des Gesamt-Überlebens gezeigt hatten. Ein weiteres Argument beinhaltet eine mögliche „Übertherapie“ eines relevanten Anteils prostatektomierter Patienten durch eine adjuvante RT, da zwar ein großer Teil dieser Patienten, aber eben nicht jeder pT3a R1 Patient, im weiteren Verlauf und bei zunehmendem Lebensalter mit ggf. sogar konkurrent auftretenden Komorbiditäten in seiner Lebenszeit ein biochemisches Rezidiv entwickeln wird.

Dabei ist mittlerweile vermutlich der am meisten relevante Aspekt dieser Argumentation, dass bei postoperativem Wiederanstieg des PSA-Wertes aus dem Nullbereich „immer noch“ eine sofortige Salvage-RT mit vermutlich gleichem onkologischen Ergebnis erfolgen könne. Bis dato lagen dazu allerdings keine prospektiv randomisierten Studienergebnisse, die eine finale Beurteilung dieser Fragestellung erlauben würden, vor. Aus retrospektiven/Matched-pair-Analysen lässt sich die Hypothese einer Gleichwertigkeit der Salvage-RT zur adjuvanten RT im selektionierten Patientengut im Moment vorsichtig ableiten, sofern die Bestrahlung zum frühestmöglichen Zeitpunkt eines PSA-Anstiegs bei maximal niedrigen Werten und unter Berücksichtigung der individuellen Risikokonstellation eines Patienten erfolgt, um diese angenommene Gleichwertigkeit zu gewährleisten [58-62, 68]. Im Kollektiv dieser Arbeit erhielten im biochemischen Rezidiv 28/35 Patienten (in dieser Subgruppe 80%, bezogen auf das Gesamtkollektiv 30%) eine Salvage-RT, wobei die Gründe einer dann nicht erfolgten Salvage-RT bei der retrospektiven Datenerhebung nicht immer ganz aufgeklärt werden konnten (u.U. Patientenablehnung, fehlende Zuweisung, alternativ Androgendeprivation, bereits eingetretene Metastasierung, Komorbiditäten).

Von den Patienten mit postoperativer PSA-Persistenz erhielten 18/23 (78%) eine RT, z.T. auch nach einem längeren Intervall von vielen Monaten nach Operation. Eine PSA-Persistenz nach RPE stellt einen besonderen Risikofaktor für eine Progression der Erkrankung i.S. von Fernmetastasen und damit erhöhter tumorassoziierter Mortalität im Krankheitsverlauf dar, was darauf hindeutet, dass zumindest bei einem Teil der Patienten bereits eine subklinische Metastasierung zum Operationszeitpunkt vorgelegen haben könnte. Die Effektivität einer lokalen Salvage-RT in dieser Konstellation scheint erheblich schlechter zu sein als bei Patienten, die einen PSA-Anstieg aus dem Nullbereich entwickeln, randomisierte Studien zu dieser expliziten Fragestellung liegen nicht vor. Eine 2014 publizierte Subgruppenanalyse der ARO 96-02 Studie an ausschließlich (initial nicht in die ARO 96-02 Studie eingehenden) Patienten mit einer PSA-Persistenz und unmittelbar nachfolgender RT („Early-Salvage-RT“) zeigte im Vergleich zur Gruppe der entweder rein adjuvant oder im biochemischen Rezidiv behandelten Patienten ein signifikant schlechteres Metastasen-freies und Gesamt-Überleben für die Patienten mit postoperativ persistierenden PSA-Werten [76]. In einer aktuellen retrospektiven Studie an

555 Patienten verglich wiederum die Arbeitsgruppe von Wiegel et al. das Outcome nach Salvage-RT von Patienten mit postoperativer PSA-Persistenz im Vergleich zu Patienten mit PSA-Wiederanstieg aus dem Nullbereich[80]. In der multivariaten Analyse zeigte sich bei einem PSA-Cutoff-Wert von 0,5 ng/ml vor allem die hochsignifikante Abhängigkeit vom PSA-Level vor Einleitung einer Salvage-RT als weniger vom alleinigen Faktor einer PSA-Persistenz. Nachdem Patienten mit einer PSA-Persistenz häufig bereits initial schlechtere Prognosefaktoren bzgl. einer Fernmetastasierung aufweisen [76-79], gleichzeitig die Effektivität einer Salvage-RT wiederum vom prä-RT PSA-Level abhängt, welches dieses Problem vermutlich nur unzureichend erfasst, stellt diese Patientengruppe eine besondere Herausforderung für den individuellen und interdisziplinär notwendigen bzw. auch multimodalen Therapieentscheid dar. Korrelierend zeigten in der vorliegenden Arbeit die 23 Patienten mit einer PSA-Persistenz ein schlechteres Metastasen-freies und tumorspezifisches Überleben als die beiden anderen Subgruppen. Alle drei tumorbedingten Todesfälle traten in dieser Subgruppe auf.

Mittlerweile wird bei diesen Patienten bei Persistieren oder Wiederanstieg des PSA-Wertes die Durchführung einer PSMA-PET-Untersuchung empfohlen, um mögliche Hinweise auf den Ort des Tumorgeschehens zu erhalten [81-85]. Patienten mit einer bisher nicht detektierbaren Lymphknoten- oder Fernmetastasierung können somit bereits zu einem früheren Zeitpunkt auch bei PSA-Werten zwischen 0,2 und 1,0 ng/ml früher identifiziert, und die Durchführung einer alleinigen Salvage-RT der Prostataloge - wie bisher der Fall – überdacht bzw. der Therapieentscheid entsprechend modifiziert werden.

Im vorliegenden Kollektiv wurden bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 80 Monaten insgesamt 60/94 Patienten (64%) zu irgendeinem Zeitpunkt nach RPE bestrahlt, davon 42 (44,7%) in adjuvanter bzw. Salvage-Situation, sowie der überwiegende Anteil der Patienten mit unmittelbarer PSA-Persistenz, was mit der oberen Grenze der Literaturangaben konform ist [71].

Insofern bildet das vorliegende Kollektiv dieser Arbeit letztlich die nach wie vor vorhandene Krux einer adjuvanten vs. Salvage-RT wie auch das Fehlen einer valideren Risikoklassifikation für das Erleiden eines biochemischen Rezidivs, das Risiko einer stattfindenen Metastasierung oder die gegenläufige Argumentation einer „Übertherapie“ durch eine adjuvante RT nahezu vollständig ab.

Dieses ausschließliche pT3a R1 Kollektiv zeigt aber auch die hohe Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs bzw. der Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie nach RPE. Nur 38% aller Patienten waren nach RPE nach median 80 Monaten rezidivfrei, dies unter Miteinschluss der 14% rein adjuvant bestrahlten Patienten. Die mediane Zeitspanne zwischen RPE und Beginn einer adjuvanten RT lag dabei oft nicht im empfohlenen Zeitintervall (abgeleitet aus den 3 randomisierten Studien) von 8-12 Wochen nach RPE. Im Median war das Intervall mit 4 Monaten (range 1-15 Monate) bis zum Beginn einer RT länger.

Dass ein relevanter Patientenanteil von der in 64% der Fälle zu irgendeinem Zeitpunkt erfolgten RT nach RPE messbar profitiert hat, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen klar ableiten:

In der günstigsten Gruppe ohne biochemisches Rezidiv im Beobachtungszeitraum hatten 39% eine adjuvante RT erhalten, in der Salvage-RT Gruppe erreichten 68% wieder eine biochemische Krankheitsfreiheit (57,1% ohne Durchführung einer ADT) und in der prognostisch schlechtesten und sehr heterogenen Gruppe mit PSA-Persistenz und korrelierend hohen Gleason-Scores konnten immerhin noch 22% durch eine alleinige RT ohne weitere Maßnahmen eine langfristige biochemische Rezidivfreiheit erreichen. Aus heutiger Sicht käme es gerade in letztgenannter Patientengruppe zu einem differenzierteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehen mit Durchführung einer PSMA-PET-Untersuchung und entsprechender Anpassung des Therapieregimes (bei M1 konsekutiv auch Verzicht auf eine alleinige RT der Prostataloge).

Zur Fragestellung, ob eine Salvage-RT einer sofortigen adjuvanten RT (+/- Rolle einer simultanen ADT) nach RPE auch im prospektiv randomisierten Setting gleichwertig ist, laufen derzeit 3 große randomisierte klinische Studien: RAVES (NCT00860652) [86], GETUG-17 (NCT00667069) [87], und RADICALS (NCT00541047) [67], von deren Ergebnissen die Möglichkeit einer besseren Patientenselektion für ein kombiniertes Therapiekonzept und dessen optimaler Zeitpunkt nach RPE erwartet werden darf.

### 5.3 Abhängigkeit postoperative PSA-Entwicklung von initialen PSA-Werten, Gleason-Score und Schnittrandcharakteristika

Ein höherer Gleason-Score korreliert bekanntermaßen signifikant negativ mit der Rezidivfreiheit und Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem Prostatakarzinom. Daher ist er als Indikator für die Aggressivität des Tumors zu betrachten. Zusammen mit dem präoperativen PSA-Wert spielt er eine entscheidende Rolle als Prognosefaktor in den gängigen Nomogrammen [25, 28-30, 32, 34, 88].

Auch in der vorliegenden Arbeit war der Einfluss des Gleason-Scores auf die biochemische Kontrolle statistisch hochsignifikant ( $p = 0,007$ ). Während in Subgruppe 1 vornehmlich GS-Werte von 6 und 7a (61%) vorlagen, zeigte die Mehrheit der Patienten mit persistierendem, postoperativem PSA-Wert (Subgruppe 3) einen höheren GS von 7b/8 (65%) oder höher.

Patienten mit einem biochemischen Rezidiv aus dem Nullbereich heraus (Subgruppe 2) hatten vornehmlich einen intermediären Gleason Score von 7a oder 7b.

Die Ergebnisse dieser Auswertung korrelieren somit auch eindeutig mit dem bekannten Umstand, dass ein höherer Gleason-Score ( $\geq 7b$ ) mit einer höheren biochemischen Rezidivrate assoziiert ist und der Gleason-Score damit zu den wichtigsten prognostischen Faktoren für ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie zählt [23, 89]. Auch lässt sich ableiten, dass zwischen einem Gleason-Score 7a vs. 7b ein deutlicher prognostischer Unterschied innerhalb der intermediären Gruppe besteht.

Im Gegensatz dazu ließ sich in vorliegender Arbeit kein eindeutig statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativen PSA-Wert und dem nachfolgenden Risiko eines biochemischen Rezidivs beobachten, dies im Unterschied zu anderen Studien [58, 64]. Eine mögliche Ursache mag an der limitierten Patientenzahl von insgesamt 94 mit resultierenden kleinen Subgruppen für die 3 PSA-Kategorien (<10, 10-20, >20 ng/ml) liegen. Darüber hinaus erhielten einige Patienten zusätzlich eine androgendeprivative Therapie nach nicht festgelegtem Schema, davon 2 bzw. 7 Patienten mit nicht detektablem PSA bzw. biochemischem Rezidiv aus dem PSA-Nullbereich und 15 Patienten mit PSA-Persistenz, womit ein nicht unerheblicher Einfluss auf die PSA-Dynamik bei gesamt 26% der Patienten gegeben war.

Auch bezüglich der detaillierten Referenzhistologie zur genaueren Charakterisierung des R1-Status konnte in vorliegendem Kollektiv kein eindeutiger Zusammenhang zwischen biochemischer Rezidivrate und R1-Schnittrandlänge sowie Gleason Pattern an der R1-Region gezeigt werden. Dies deckt sich mit der erweiterten multizentrischen Kohorte von Karl et al. an 536 Patienten, in welcher sich nach identischer histopathologischer Aufarbeitung ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zeigen ließ [5]. Im Gegensatz dazu gibt es einzelne retrospektive Studien, welche zur Annahme einer entsprechenden Korrelation führen. Brimo et al. konnten eine Auswirkung auf das onkologische Outcome bei einem Schnittrand > 3mm Länge und höherem Gleason-Score zeigen [90]. Auch die Studie von Lake et al. bestätigte ein erhöhtes Rezidivrisiko in Abhängigkeit der Länge des positiven Schnittrandes (R0 vs. R1 ≤ 3mm vs. R1 > 3mm) [91]. Die Ursache für diese divergierenden Ergebnisse bzgl. eines Einflusses von Schnittrandcharakteristika auf die biochemische Rezidivfreiheit bleibt letztlich unklar. Die Studie von Brimo et al. hatte 108 Patienten mit ausschließlich pT3a R1 Stadium wie in dieser Arbeit untersucht. Die wesentliche größere Serie von Lake et al. schloss knapp 2500 Patienten, davon aber 80% mit einem pT2 Stadium, ein, was zu einer erschwerten Vergleichbarkeit beitragen könnte [90].

#### 5.4 Androgendeprivation nach RPE

Zum Zeitpunkt der Auswertung gab es keine Therapieempfehlung nach einer erfolgten RPE und Erreichen eines nicht detektablen PSA im Anschluss eine zusätzliche adjuvante ADT zu verabreichen [37, 38, 81]. Nichtsdestotrotz erfolgte dies im untersuchten Kollektiv bei zwei Patienten (6%), davon einer sogar mit einer Langzeit-Gabe.

Auch für die zusätzliche Gabe einer ADT in der Konstellation einer Salvage-RT bei biochemischem Rezidiv gab es keine einheitliche Empfehlung mangels ausreichend vorliegender Daten aus randomisierten Studien. Im untersuchten Kollektiv erfolgte dies bei 20% der Patienten im biochemischen Rezidiv.

Unter den Patienten mit PSA-Persistenz war der Einsatz einer ADT am häufigsten mit 15 von 23 Patienten entsprechend 65% in dieser Gruppe.

Damit erhielten 26% der Patienten im untersuchten Kollektiv zu irgendeinem Zeitpunkt eine ADT. Der Einfluss einer ADT auf das postoperative PSA-Outcome im zeitlichen Verlauf muss daher bei der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden. Eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der reinen Adjuvans-Studien ist somit nicht ohne weiteres möglich, da +/-RT nach RPE überwiegend bei PSA im Nullbereich/ $<0,2$  ng/ml und ohne Anwendung einer gleichzeitigen ADT erfolgte.

Die vorliegenden retrospektiven Ergebnisse zeigen aber auch, wie uneinheitlich das Vorgehen nach RPE dahingehend gehandhabt wurde. Wie in Abb. 15 gezeigt war das Intervall bis zum Einsatz einer ADT bei bestrahlten Patienten im untersuchten Kollektiv eindeutig länger als bei Patienten ohne RT. Bei genauerer Aufschlüsselung lässt sich daraus aber nicht monokausal nur die Effektivität einer RT ableiten, die einem Teil der Patienten definitiv eine ADT erspart hat, sofern eine Salvage-RT zur Kuration führte. So hatten einige Patienten trotz fehlender biochemischer Rezidivfreiheit zügig nach RPE nur eine ADT ohne RT erhalten, wie auch andere eine simultane ADT zur RT. Der überwiegende Anteil der Patienten ohne PSA-Persistenz erhielt eine ADT jedoch nur oder dann, wenn trotz RPE und RT erneut ein biochemischer Progress oder klinisch fassbare Rezidive auftraten, was dem in der klinischen Praxis üblichen Vorgehen entspricht.

Mittlerweile liegen 2 randomisierte Studien vor, die den zusätzlichen Einsatz einer ADT zur Salvage-RT nach RPE und biochemischem Rezidiv untersucht haben. Die GETUG AFU-16 Studie zeigte bei einem medianen Follow-up von 5 Jahren ein verbessertes progressionsfreies (definiert als biochemisches rezidivfreies) Überleben, wenn über 6 Monate Goserelin zusätzlich zu einer Salvage-RT verabreicht wurde, was allerdings keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte [92]. Die RTOG-9601-Studie zeigte sogar eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, wenn Bicalutamid zur Salvage-RT über insgesamt 2 Jahre verabreicht wurde, in der Subgruppenanalyse jedoch nur für Patienten, bei denen der prätherapeutische Ausgangs-PSA-Wert  $\geq 0,7$  ng/ml war [93]. Insofern könnte dieses Vorgehen mittlerweile für diese entsprechend selektierte Patientengruppe empfohlen werden [94].

In Zusammenschau scheint es naheliegend, dass eine zusätzlich verabreichte ADT bis zu einem gewissen Zeitpunkt die biochemische Rezidivfreiheit günstig beeinflusst, allerdings meist ohne gezeigten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Somit besteht bis dato auch bezüglich des Einsatzes einer ADT die Unsicherheit hinsichtlich tragfähiger Entscheidungskriterien zur Patientenselektion, um nach einer RPE mit nachfolgender RT die dann dritte Therapiemodalität einer ADT möglichst risikoadaptiert einzusetzen. Zumindest für die Salvage-Situation bei PSA-Wiederanstieg aus dem Nullbereich lässt sich aus der RTOG-9601 ein selektiver Einsatz (PSA  $\geq 0,7$  ng/ml) mit einem günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben ableiten [93].

## 5.5 Gesamtüberleben, tumorspezifisches und Metastasen-freies Überleben

Wenngleich die biochemische Rezidivfreiheit beim Prostatakarzinom einen relevanten Endpunkt vieler großer Studien darstellt und mittels PSA-Follow-up zuverlässig zu erheben ist, lässt sich daraus keine unmittelbare Aussage zu den Endpunkten Gesamtüberleben, tumorspezifisches und Metastasen-freies Überleben ableiten. Nachdem die 3 randomisierten Studien im Langzeit-Follow-up mit Ausnahme der SWOG-8794 [53, 57] keinen Einfluss auf diese Endpunkte zeigte, ließ die in dieser Arbeit untersuchte Kohorte mit nur 94 Patienten und entsprechend kleinen Subgruppen keine valide Statistik zwischen den Patientengruppen (Risikoprofil, postoperativer Verlauf, Assoziation mit Durchführung einer oder keiner RT) bzgl. dieser Endpunkte erwarten. Zur medianen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten waren 8 Patienten, über den gesamten Beobachtungszeitraum 10 Patienten, verstorben (Gesamtüberleben damit 91,5% bzw. 89,4%). Tumorspezifisch verstarben davon 3 Patienten (3,2% der Gesamtkohorte) zwischen dem 55. – 66. Monat und somit noch vor dem Ende der medianen Nachbeobachtungszeit. Alle drei Patienten stammten aus der Gruppe der Patienten mit einer PSA-Persistenz nach RPE, was auf eine subklinische Metastasierung bereits zum Operationszeitpunkt und damit inadäquatem PSA-Abfall nach RPE hinweisen könnte.

Fernmetastasen traten bis zum Ende des gesamten Beobachtungszeitraums bei insgesamt 10 Patienten, entsprechend 10,6% der Gesamtkohorte auf. Nach 10 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit lag die Fernmetastasierungsrate für die gesamte Kohorte in der ARO 96-02 Studie bei ca. 15%, in der EORTC 22911 bei ca. 11%. In der SWOG-8794 Studie mit dem im Vergleich längsten Follow-up von mehr als 12 Jahren betrug die Fernmetastasierungsrate 17,5% für nicht bestrahlte bzw. 9,3% für adjuvant bestrahlte Patienten.

## 6 Kritische Bewertung

Da es sich um eine retrospektive Datenerhebung handelt, unterliegt auch die vorliegende Arbeit einigen bekannten Limitationen eines solchen Ansatzes.

Zu Beginn wurden die klinischen Daten aus lokalen Patientenakten und zum Operationszeitpunkt ggf. zusätzlich vorliegenden auswärtigen Befunden erhoben - der Untersucher unterliegt hierbei demnach der in den Krankenakten gegebenen Dokumentationsqualität. Um den postoperativen Krankheitsverlauf zu dokumentieren, erfolgte eine standardisierte telefonische und schriftliche Patientenbefragung – hier besteht die mögliche Fehlerquelle einer patientenseitigen Erinnerungsverzerrung („Recall Bias“). Zusätzlich wurden bei allen an der Nachsorge eines Patienten beteiligten niedergelassenen Ärzten Befunde, relevante Informationen zum Krankheitsverlauf und erfolgter Therapien angefordert – hieraus resultiert für den Untersucher die Möglichkeit, dass Zeitintervalle zwischen den Nachsorgeuntersuchungen, deren inhaltliche Ausgestaltung wie auch evtl. weitere veranlasste Therapien (z.B. dem Einsatz einer ADT) nicht ganz einheitlich oder einem definierten Standard entsprechend stattfanden.

Nichtsdestotrotz kann die Datenqualität der vorliegenden Arbeit als insgesamt sehr gut eingeschätzt werden, da:

- Alle Patienten an einem großen Zentrum prä- und perioperativ betreut wurden, die Dokumentationsqualität der lokalen Akten damit einem einheitlichen und gut definierten Qualitätsstandard folgte.
- Gerade beim Prostatakarzinom die 3-monatliche Nachsorge nach Operation mit Serum-PSA-Erhebung in Deutschland nahezu lückenlos stattfindet. Der primäre Endpunkt „biochemische Rezidivfreiheit“ lässt sich somit zuverlässig erheben. Entsprechend war in der vorliegenden Arbeit eine Nachverfolgung des postoperativen PSA-Verlaufes bei allen Patienten bis zum letzten Patientenkontakt möglich, wenn auch nicht immer im identischen Zeitintervall stattfindend.

Ereignisse wie z.B. das Auftreten von Fernmetastasen wurden in die Dokumentation aufgenommen, wenn ein eindeutiger, schriftlicher Befund mit gesicherter Metastasierung vorlag. Hier besteht in Einzelfällen die Möglichkeit, dass je nach Ausdehnung der Staging-Untersuchungen nicht jeder Patient mit einem biochemischen Rezidiv als M1-Patient identifiziert wurde. Dieser Unsicherheit unterliegen aber auch vergleichbare prospektiv randomisierte Studien, wenn entsprechende Follow-up Untersuchungen über den beim Prostatakarzinom notwendigen langen Beobachtungszeitraum nicht standardisiert erfolgen, oder sogar durch neuere Untersuchungsverfahren - wie z.B. in unserem Beobachtungszeitraum das Cholin- oder PSMA-PET - ergänzt oder abgelöst werden.

Die Anzahl der untersuchten Patienten ist oder scheint auf den ersten Blick mit 94 Patienten eher gering, jedoch handelt es sich hierbei um ein homogenes, einheitlichen Operationsbedingungen unterliegendes, und eng umschriebenes Patientenkollektiv mit ausschließlich pT3a R1-reseziertem Prostatakarzinom

einschließlich nochmaligem zentralen pathologischen Review mit einer im Vorfeld erfolgten standardisierten Referenzpathologie. Die Beschränkung auf diese Subgruppe von Patienten erfolgte im theoretischen Ansatz dieser Arbeit bewusst, da genau dieses Subkollektiv ein ausgesprochen hohes Risiko für ein biochemisches Rezidiv aufweist und gerade in dieser Gruppe der Einfluss einer additiven RT untersuchenswert schien, bzw. diese Patientengruppe auch nach aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien evidenzbasiert die höchste Empfehlung zu einer adjuvanten Radiotherapie nach RPE hat.

Nachdem sich im retrospektiven Follow-up nur eine kleine Gruppe dieser Patienten als unmittelbar adjuvant bestrahlt herauskristallisierte, bzw. sogar 23 Patienten (24,5%) postoperativ eine PSA-Persistenz aufwiesen, resultierten in der vorliegenden Arbeit 3 bzw. 6 kleine Patientengruppen (postoperativ nicht detektbarer PSA-Wert +/- RT; PSA-Wiederaustritt aus dem Nullbereich +/-RT; PSA-Persistenz +/-RT), die statistisch keinen validen unmittelbaren Vergleich zur Wertigkeit einer adjuvanten RT (auf damit 3 unterschiedliche Ausgangssituationen bezogen) erlauben.

Eine mediane Nachbeobachtungszeit des vorliegenden Kollektivs ist mit 80 Monaten durchaus ausreichend für die Detektion eines biochemischen Rezidivs, hingegen für das Metastasen-freie oder Gesamt-Überleben bzw. zu einer validen Beurteilung des Stellenwertes einer additiven RT zu kurz, dies aber im Einklang mit der internationalen Studienlage.

Der Einsatz einer ADT oder dessen Zeitpunkt war ob des retrospektiven Ansatzes dieser Arbeit nicht definiert und unterscheidet sich dahingehend auch von den 3 großen Adjuvans-Studien zur initialen Fragestellung, bzw. erschwert daher auch den direkten Vergleich mit deren Ergebnissen. Jedoch war der Anteil an Patienten, die aus nicht unmittelbar nachvollziehbaren Gründen zu einem frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf eine ADT erhielten, im hier ausgewerteten Kollektiv gering. Eine Information zu Beginn und Dauer einer ADT ließ sich lückenlos erheben und wurde daher bei der Interpretation der Ergebnisse detailliert berücksichtigt.

Trotz dieser sicher gegebenen Limitationen, die in der vorliegenden Arbeit ursächlich nur in geringem Maße auf mangelnde Datenqualität zurückgeführt werden können, war es mit der vorliegenden Arbeit möglich, einen detaillierten Einblick in den weiteren Krankheitsverlauf wie auch die in dieser Arbeit erhobene Versorgungsrealität von pT3a R1 Prostatakarzinompatienten zu geben.

Auch die Limitation noch über keine optimal befriedigenden personalisierten Behandlungsansätze bei einer wünschenswerterweise maximal risikoadaptierten Behandlung für diese Patienten zu verfügen, bzw. der auch international noch nicht geklärten Frage, welche Gruppe von pT3a R1 Patienten mehr als einer ausschließlich lokalen Therapie bedarf, lässt sich letztlich trotz o.g. vorhandener Limitationen aus den Ergebnissen dieser Arbeit ableiten.

## 7 Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit sollte primär der Einfluss einer postoperativ erfolgten Strahlentherapie auf pT3a c/pN0 cM0 R1 Prostatakarzinompatienten nach RPE im retrospektiven Ansatz untersucht werden. Darüber hinaus sollte sekundär analysiert werden, inwieweit weitere Faktoren wie Ausgangs-PSA-Wert im Serum vor Operation oder nachfolgend vor Radiotherapie, T-Stadium und Gleason-Score sowie weitere spezifische histopathologische Subkriterien Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs, den Effekt einer postoperativen Strahlentherapie wie auch den weiteren Krankheitsverlauf in der Gesamtschau haben.

Nach einer zentral erfolgten Referenzpathologie im Rahmen einer multizentrischen Erhebung [5] wurden 94 Patienten identifiziert, welche zwischen 2005-2009 in der Klinik für Urologie der LMU München eine radikale Prostatektomie durchlaufen hatten. Dieser Zeitraum wurde bewusst gewählt, um ein ausreichend langes Follow-up zu erreichen.

Nach Operation fiel bei 71/94 Patienten (75,5%) im geforderten 6-Wochen-Intervall der PSA-Wert unter die Nachweisgrenze ab. Bei den übrigen 24,5% der Patienten zeigte sich postoperativ eine PSA-Persistenz.

36 Patienten (38%) blieben PSA-negativ, wobei 14 Patienten davon unmittelbar postoperativ eine rein adjuvante Radiotherapie erhalten hatten. 35 Patienten (37,2%) erlitten im Verlauf ein biochemisches Rezidiv, wovon dann 28 Patienten (29,7% der Gesamtkohorte) einer Salvage-Radiotherapie zugeführt wurden. Bei den 24,5% Patienten mit PSA-Persistenz erfolgte für den überwiegenden Teil eine zusätzliche Radiotherapie zu irgendeinem Zeitpunkt (bei 18 Patienten, entsprechend 19,1% der Gesamtkohorte). Somit erhielten aus dem gesamten Kollektiv bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten insgesamt 57 Patienten (60,6%) eine postoperative Bestrahlung zu irgendeinem Zeitpunkt, in der gesamten Beobachtungszeit waren es 60 Patienten (63,8%). Dabei lag die mediane Bestrahlungsdosis der Prostataloge – internationalem Standard entsprechend - bei 66,6 Gy (59,4 – 72,0 Gy).

Konform mit der gängigen Literatur konnte dem Gleason-Score, als dem potenziell größten Risikofaktor für ein postoperatives, biochemisches Rezidiv, auch in der vorliegenden Arbeit ein statistisch signifikanter Einfluss nachgewiesen werden (HR: 1,327, 95% KI: 1,080 – 1,632,  $p = 0,007$ ). Dem präoperativen PSA-Level sowie den histopathologischen Sub-Charakteristika des positiven Schnittrands konnte in diesem Zusammenhang im untersuchten Kollektiv keine Signifikanz attestiert werden.

Nur 14 von 71 Patienten (entsprechend 19,7% der PSA-negativen Patienten, 15% der Gesamtkohorte) mit postoperativ nicht detektablem PSA-Level waren elektiv einer sofortigen adjuvanten Radiotherapie zugeführt worden. Keiner dieser Patienten erlitt ein biochemisches Rezidiv bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 80 Monaten. 28/35 Patienten (entsprechend 80 % innerhalb dieser

Subgruppe, 29,8% der Gesamtkohorte) wurden bei PSA-Wiederanstieg aus dem Nullbereich einer Salvage-Radiotherapie zugeführt. Davon konnten annähernd 60% nach erfolgter Radiotherapie ohne Androgendeprivationstherapie wieder eine dauerhafte biochemische Remission in den PSA-Nullbereich erreichen.

Von den 23 Patienten mit postoperativ persistierendem PSA-Wert erhielten 18 Patienten (78,3% in dieser Subgruppe, 19,1% der Gesamtkohorte) zu irgendeinem – nicht immer unmittelbar postoperativen - Zeitpunkt eine Radiotherapie. Diese Patientengruppe ist nach gängiger Datenlage mit einer schlechteren Prognose versehen als Patienten, die postoperativ den PSA-Nullbereich erreichen, am ehesten oder vermuteterweise durch eine subklinische Metastasierung, die erst im weiteren Krankheitsverlauf zutage tritt. Jedoch führte im vorgelegten ausgewerteten Patientenkollektiv die alleinige lokale Radiotherapie immer noch bei 5 Patienten ohne jede Androgendeprivation in eine dauerhafte biochemische Remission. Gleichzeitig stammten die 3 im Beobachtungszeitraum tumorspezifisch verstorbenen Patienten aus der Patientengruppe mit PSA-Persistenz, was die Annahme einer zunächst subklinischen, dann klinisch manifesten Metastasierung untermauert.

Auch wenn die resultierenden kleineren Subgruppen bei einem Gesamtkollektiv von 94 Patienten in dieser Arbeit keinen unmittelbaren statistisch validen Vergleich zwischen der Wertigkeit zum Zeitpunkt des optimalen Einsatzes einer adjuvanten Radiotherapie erlauben, lässt sich auch in der vorliegenden Arbeit zusammenfassend zeigen, dass ein hoch relevanter Anteil von pT3R1 Patienten ein biochemisches Rezidiv erleidet. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse, dass der Einsatz einer zusätzlichen Radiotherapie auch in der Salvage-Situation, wie im vorliegenden Kollektiv überwiegend der Fall, eine gute Effektivität aufweist und auch den Einsatz einer androgendeprivativen Therapie vermeidet bzw. verzögert. Ein möglichst früher Einsatz einer lokalen Radiotherapie, auch in der Salvage-Situation bei diskreten PSA-Anstiegen oder sogar PSA-Persistenz, ist daher – korrelierend mit internationaler Studienlage und resultierenden Leitlinien – regelhaft zu hinterfragen bzw. im Zweifel zu empfehlen.

Um jedoch eine optimal personalisierte Therapiestrategie für die Zukunft zu entwickeln, ist letztlich eine bessere Risiko-Stratifizierung dieser Patienten insbesondere in Hinblick auf ihr Metastasierungsrisiko ab initio durch biologische und bildgebende Marker - über die bisherigen prognostischen Risikofaktoren TNM, PSA und Gleason-Score hinaus - erforderlich. Dies ist Gegenstand der aktuellen Forschung und wird wünschenswerterweise zu entsprechend besser individualisierbaren Therapiestrategien führen, wenngleich der Stellenwert einer lokalen Radiotherapie postoperativ auch heute schon für den überwiegenden Teil dieser Hochrisiko-Patienten gegeben ist.

## 8 Anlage

Anlage 1: Informationsschreiben der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie zur Datenerhebung



Herr  
Max Mustermann  
Musterstraße 1a  
99999 Musterstadt

[www.klinikum.uni-muenchen.de](http://www.klinikum.uni-muenchen.de)

Email:  
[sekretariat.strahlentherapie@med.uni-muenchen.de](mailto:sekretariat.strahlentherapie@med.uni-muenchen.de)

Ansprechpartner: Sebastian Morcinek

Unser Zeichen

München, den 09.04.2014

Sehr geehrter Herr Mustermann,

Sie sind im Rahmen Ihrer Prostatakarzinom-Erkrankung im Klinikum der Universität München behandelt worden.

Diesbezüglich führen wir aktuell eine Erhebung durch und würden Sie gerne befragen.

Ihr freundliches Einverständnis voraussetzend, werden Sie in den kommenden Tagen von unserem Medizinstudenten (Doktorand), Herrn Sebastian Morcinek, kontaktiert.

Unser Doktorand wird Ihnen telefonisch einige Fragen zum Krankheitsverlauf stellen.

Selbstverständlich ist Ihre Teilnahme an der Umfrage freiwillig und die dadurch erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergereicht.

Anbei erhalten Sie bereits eine Einverständniserklärung zur Einsichtnahme in Ihre Akten. Unser Doktorand wird Sie diesbezüglich noch genauer informieren.

Wir möchten uns herzlichst für Ihre Mitarbeit bedanken!

Mit freundlichen Grüßen,

Sebastian Morcinek  
Doktorand

PD Dr. med. U. Ganswindt  
Stellvertretende Direktorin

Dr. med. Minglun Li  
Facharzt der Klinik

Prof. Dr. med. C. Belka  
Direktor der Klinik

Dr. med. Nina Hegemann  
Assistenzärztin der Klinik

Klinikum Großhadern: öffentl. Verkehrsmittel: U6, 56, 266, 269 oder N41 bis Haltestelle Klinikum Großhadern

Klinikum der Universität München • Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie • Campus Großhadern

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Movember Stiftung [7].....	10
Abbildung 2: Prostatazeichnung nach H. Gray - Rechts: Schematische Zonendarstellung der Prostata nach McNeal (TZ: periurethrale Mantelzone – CZ: Innenzone – PZ: Periphere Zone – AFS: anteriores fibromuskuläres Stroma) .....	11
Abbildung 3: Urologie Klinikum Großhadern (2014): Perkutane Sonographie eines Prostatakarzinoms: Prostatavolumen 56,2 cm <sup>3</sup> .....	13
Abbildung 4: Dr. Donald F. Gleason.....	17
Abbildung 5: Gleason-Score Klassifikation nach dem Differenzierungsgrad der Prostatakarzinomzellen: A) Darstellung von 1966 [22] – B) Aktualisierte Darstellung [20] .....	18
Abbildung 6: Strahlentherapeutische Volumenbegriffe – schematische Darstellung [2].....	23
Abbildung 7: Hormonregulation der Androgene: [1].....	25
Abbildung 8: IMRT Bestrahlungsplanung am Klinikum der Universität München (Großhadern) .....	33
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung Zeitintervalle bis zur Radiotherapie /Subgruppe.....	35
Abbildung 10: Verteilung prä- und postoperative PSA –Werte nach Risikoprofil / Subgruppe.....	36
Abbildung 11: Verteilung anteilige Gleason-Scores / Subgruppe.....	37
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung biochemische Rezidivfreiheit in Abhängigkeit präoperativer PSA-Wert .....	37
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung biochemische Rezidivfreiheit in Abhängigkeit Gleason-Score.....	38
Abbildung 14: Übersicht der Patientenkohorte nach Subgruppen bzgl. letztem PSA Wert und jeweils erfolgter Therapien .....	39
Abbildung 15: Zeit bis zur Hormontherapie der Subgruppen 2 (blau/türkis) und 3 (rot/orange) aufgeteilt in bestrahlte und nicht bestrahlte Patienten.....	40
Abbildung 16: Gesamtüberleben der Gesamtkohorte nach Kaplan-Meier.....	41
Abbildung 17: Tumorspezifisches Überleben der Gesamtkohorte nach Kaplan-Meier.....	41
Abbildung 18: Metastasen-freies Überleben der Gesamtkohorte nach Kaplan-Meier.....	42

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersabhängige PSA-Referenzwerte.....	14
Tabelle 2: Manifestationsstadien nach Mostofi (1992).....	15
Tabelle 3: TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms nach (7. Auflage 2010).....	16
Tabelle 4: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC / 7. Auflage der TNM Klassifikation (2010).....	17
Tabelle 5: Histopathologisches Grading nach WHO .....	18
Tabelle 6: Histologische Klassifikation des Prostatakarzinoms nach ICD-O-3 (Deutsche Ausgabe 2003) anhand WHO Klassifikation (2003) [26].....	19
Tabelle 7: Risikogruppen nach d'Amico .....	21
Tabelle 8: Einschlusskriterien für Active Surveillance laut deutscher S3- Leitlinie.....	22
Tabelle 9: Patientencharakteristika vor / kurz nach RPE [*fehlende Daten von 3 Patienten].....	32
Tabelle 10: Dosis-Volumen-Konzepte der bestrahlten Patienten.....	34

## 11 Literaturverzeichnis

1. Hautmann, R. and J.E. Gschwend, *Urologie*, ed. Auflage. 2014: Springer Verlag.
2. Sauer, R., *Strahlentherapie und Onkologie*. 5. Auflage. 2010: Elsevier/Urban und Fischer Verlag.
3. Altman, L.K., *Donald F. Gleason, 88, Dies; Devised Prostate Test*. New York Times, Jan 10th 2009.
4. Hegemann, N.S., et al., *Risk of biochemical recurrence and timing of radiotherapy in pT3a N0 prostate cancer with positive surgical margin : A single center experience*. *Strahlenther Onkol*, 2016. **192**(7): p. 440-8.
5. Karl, A., et al., *Risk and timing of biochemical recurrence in pT3aN0/Nx prostate cancer with positive surgical margin - A multicenter study*. *Radiother Oncol*, 2015. **116**(1): p. 119-24.
6. Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland 2013/14, Berlin 2017*.  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf;jsessionid=E595FED4282975B76F87777C82B83D80.2\\_cid372?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=E595FED4282975B76F87777C82B83D80.2_cid372?_blob=publicationFile).
7. Movember. *Movember Foundation e.V.* 2014; Available from: <http://de.movember.com/>.
8. Epstein, J.I., et al., *Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up*. *Am J Surg Pathol*, 1996. **20**(3): p. 286-92.
9. Aumüller, G., G. Aust, and A. Doll, *Duale Reihe Anatomie*. 2. Überarbeitete Auflage. 2010: Georg Thieme Verlag.
10. Moll, K.J. and M. Moll, *Kurzlehrbuch Anatomie*. 17. Auflage. 2002, München / Jena: Urban & Fischer Verlag.
11. Gray, H. and W. Spalteholz. *Grays Anatomy of the Human Body Online Edition*. 1918; Available from: <http://bartleby.com/107/illus1153.html>.
12. McNeal, J.E. and A. Benninghoff. *Prostatazonen nach McNeal (1988) in der Sagittalebene*. In: *Manski, D., Urologielehrbuch.de*. 1988; Available from: <http://www.urologielehrbuch.de/prostataanatomie.html>.
13. Wirth, M., et al., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*, D.G.f.U.e.V. (DGU), Editor. 2014.
14. Carter, B.S., et al., *Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features*. *J Urol*, 1993. **150**(3): p. 797-802.
15. Bravo, M.P., E. Castellanos, and J. del Rey Calero, *Dietary factors and prostatic cancer*. *Urol Int*, 1991. **46**(2): p. 163-6.

16. Whittemore, A.S., et al., *Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(9): p. 652-61.
17. Oesterling, J.E., et al., *Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios*. J Urol, 1995. **154**(3): p. 1090-5.
18. Mostofi, F.K., C.J. Davis, Jr., and I.A. Sesterhenn, *Pathology of carcinoma of the prostate*. Cancer, 1992. **70**(1 Suppl): p. 235-53.
19. Wittekind, C. and H.J. Meyer, *TNM Klassifikation maligner Tumoren - 8. Auflage*. 2017: Wiley-VCH Verlag.
20. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(9): p. 1228-42.
21. Wittekind, C. and H.J. Meyer, *TNM Klassifikation maligner Tumore - 7. Auflage 2010*. Wiley-VCH Verlag.
22. Gleason, D.F., *Classification of prostatic carcinomas*. Cancer Chemother Rep, 1966. **50**(3): p. 125-8.
23. Lopez-Beltran, A., et al., *Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma*. Virchows Arch., 2006. **448**(2): p. 111-118.
24. Chen, N. and Q. Zhou, *The evolving Gleason grading system*. Chin J Cancer Res, 2016. **28**(1): p. 58-64.
25. Egevad, L., et al., *Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer*. BJU Int, 2002. **89**(6): p. 538-42.
26. DIMDI, *Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie ICD-03 - 3. Revision*. 2003.
27. **World-Health-Organization, Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs**. edited by Eble, J. et al., 2004.
28. Eifler, J.B., et al., *An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011*. BJU Int, 2013. **111**(1): p. 22-9.
29. Kattan, M.W., et al., *A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(10): p. 766-71.
30. Roach, M., 3rd, et al., *Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer*. Review. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **28**(1): p. 33-7.
31. Cimino, S., et al., *Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. Scand J Urol, 2017. **51**(5): p. 345-350.

32. D'Amico, A.V., et al., *Outcome based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate*. J Urol, 1997. **158**(4): p. 1422-6.
33. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. JAMA, 1998. **280**(11): p. 969-74.
34. Cooperberg, M.R., et al., *Multiinstitutional validation of the UCSF cancer of the prostate risk assessment for prediction of recurrence after radical prostatectomy*. Cancer, 2006. **107**(10): p. 2384-91.
35. Demichelis, F. and J.L. Stanford, *Genetic predisposition to prostate cancer: Update and future perspectives*. Urol Oncol, 2015(33(2)): p. 75-84.
36. Toledo-Pereyra, L.H., *Hugh Hampton Young-father of modern American urology*. J Invest Surg, 2005. **18**(2): p. 55-7.
37. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease*. Eur Urol, 2011. **59**(1): p. 61-71.
38. Mottet, N., et al., *EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer*. Eur Urol, 2011. **59**(4): p. 572-83.
39. Krakowsky, Y., A. Loblaw, and L. Klotz, *Prostate cancer death of men treated with initial active surveillance: clinical and biochemical characteristics*. J Urol, 2010. **184**(1): p. 131-5.
40. Bill-Axelsson, A., et al., *Long-term distress after radical prostatectomy versus watchful waiting in prostate cancer: a longitudinal study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized clinical trial*. Eur Urol, 2013. **64**(6): p. 920-8.
41. Pühse, G., A.J. Schrader, and S. Roth, *Die Radikaloperation der Prostata beim Prostatakarzinom, Qualitätsinitiative Prostatakarzinom (QuiP)*. 2018.
42. Grimm, M. and F. Wenz, *Localized prostate cancer : Radiotherapeutic concepts*. Urologe A, 2016. **55**(3): p. 326-32.
43. Wolff, D., et al., *Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer*. Radiother Oncol, 2009. **93**(2): p. 226-33.
44. Otto, K., *Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc*. Med Phys, 2008. **35**(1): p. 310-7.
45. Latorzeff, I., et al., *Benefit of intensity modulated and image-guided radiotherapy in prostate cancer*. Cancer Radiother, 2010. **14**(6-7): p. 479-87.
46. Vordermark, D., et al., *3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs. high-dose-rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality-of-life survey*. Acta Oncol, 2006. **45**(6): p. 708-16.
47. Sanda, M.G., et al., *Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors*. N Engl J Med, 2008. **358**(12): p. 1250-61.

48. Ganswindt, U., et al., *Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer--a new standard?* Review. *Eur Urol*, 2008. **54**(3): p. 528-42.
49. Isbarn, H., H. Huland, and M. Graefen, *Results of radical prostatectomy in newly diagnosed prostate cancer: long-term survival rates in locally advanced and high-risk cancers.* *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(29-30): p. 497-503.
50. Wiegel, T., et al., *Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95.* *J Clin Oncol*, 2009. **27**(18): p. 2924-30.
51. Bolla, M., et al., *Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911).* *Lancet*, 2005. **366**(9485): p. 572-8.
52. Bolla, M., et al., *Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911).* *Lancet*, 2012. **380**(9858): p. 2018-27.
53. Swanson, G.P., et al., *Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794.* *J Clin Oncol*, 2007. **25**(16): p. 2225-9.
54. Thompson, I.M., Jr., et al., *Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial.* *JAMA*, 2006. **296**(19): p. 2329-35.
55. Wiegel, T., et al., *Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial.* *Eur Urol*, 2014(27(18)): p. 2924-2930.
56. Morgan, S.C., et al., *Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.* *Radiother Oncol*, 2008. **88**(1): p. 1-9.
57. Thompson, I.M., et al., *Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial.* *J Urol*, 2009. **181**(3): p. 956-62.
58. Briganti, A., et al., *Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis.* *Eur Urol*, 2012. **62**(3): p. 472-87.
59. Briganti, A., et al., *Prediction of Outcome Following Early Salvage Radiotherapy Among Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy.* *European Urology*, 2014. **66**(3): p. 479-486.
60. Lohm, G., et al., *Salvage radiotherapy in patients with prostate cancer and biochemical relapse after radical prostatectomy : Long-term follow-up of a single-center survey.* *Strahlenther Onkol*, 2014. **190**(8): p. 727-31.

61. Pfister, D., et al., *Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy*. Eur Urol, 2014. **65**(6): p. 1034-43.
62. Lohm, G., et al., *Salvage radiotherapy in prostate cancer patients with biochemical relapse after radical prostatectomy : Prolongation of prostate-specific antigen doubling time in patients with subsequent biochemical progression*. Strahlenther Onkol, 2018. **194**(4): p. 325-332.
63. Dell'Oglio, P., et al., *Predicting survival of men with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy*. Eur J Cancer, 2016. **54**: p. 27-34.
64. D'Amico, A.V., et al., *Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era*. J Urol, 2001. **166**(6): p. 2185-8.
65. Ghia, A.J., D.C. Shrieve, and J.D. Tward, *Adjuvant radiotherapy use and patterns of care analysis for margin-positive prostate adenocarcinoma with extracapsular extension: postprostatectomy adjuvant radiotherapy: a SEER analysis*. Urology, 2010. **76**(5): p. 1169-74.
66. Swanson, G.P., M. Riggs, and M. Hermans, *Pathologic findings at radical prostatectomy: risk factors for failure and death*. Urol Oncol, 2007. **25**(2): p. 110-4.
67. *Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery: A randomised controlled trial in prostate cancer (RADICALS)*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541047>.
68. Stephenson, A.J., et al., *Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy*. J Clin Oncol, 2007. **25**(15): p. 2035-41.
69. Dinse, G.E. and S.W. Lagakos, *Nonparametric estimation of lifetime and disease onset distributions from incomplete observations*. Biometrics, 1982. **38**(4): p. 921-32.
70. Cox, D.R., *Regression Models and Life-Tables*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 1972. **34**(2): p. 187-220.
71. Han, M., et al., *Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience*. Urol Clin North Am, 2001. **28**(3): p. 555-65.
72. Moussa, A.S., et al., *Prostate biopsy clinical and pathological variables that predict significant grading changes in patients with intermediate and high grade prostate cancer*. BJU Int, 2009. **103**(1): p. 43-8.
73. Altok, M., et al., *Prostate cancer upgrading or downgrading of biopsy Gleason scores at radical prostatectomy: prediction of "regression to the mean" using routine clinical features with correlating biochemical relapse rates*. Asian J Androl, 2019.
74. Van der Kwast, T.H., et al., *Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911*. J Clin Oncol, 2007. **25**(27): p. 4178-86.

75. Bottke, D., et al., *Phase 3 study of adjuvant radiotherapy versus wait and see in pT3 prostate cancer: impact of pathology review on analysis*. Eur Urol, 2013. **64**(2): p. 193-8.
76. Wiegel, T., et al., *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*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. **91**(2): p. 288-94.
77. Kumar, A., et al., *Predictive factors and oncological outcomes of persistently elevated prostate-specific antigen in patients following robot-assisted radical prostatectomy*. J Robot Surg, 2017. **11**(1): p. 37-45.
78. Audenet, F., et al., *Persistently elevated prostate-specific antigen at six weeks after radical prostatectomy helps in early identification of patients who are likely to recur*. World J Urol, 2012. **30**(2): p. 239-44.
79. Gandaglia, G., et al., *Impact of Postoperative Radiotherapy in Men with Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Long-term Survival Analysis*. Eur Urol, 2017. **72**(6): p. 910-917.
80. Bartkowiak, D., et al., *The impact of prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy on the efficacy of salvage radiotherapy in patients with primary N0 prostate cancer*. BJU Int, 2019.
81. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1*. AWMF Registernummer: 043/022OL, 2019(<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>).
82. Eiber, M., et al., *Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy*. J Nucl Med, 2015. **56**(5): p. 668-74.
83. Giesel, F.L., et al., *Detection Efficacy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy*. J Nucl Med, 2019. **60**(3): p. 362-368.
84. Schmidt-Hegemann, N.S., et al., *Outcome after PSMA PET/CT based salvage radiotherapy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: a bi-institutional retrospective analysis*. J Nucl Med, 2018.
85. Schmidt-Hegemann, N.S., et al., *Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on the Radiotherapeutic Approach to Prostate Cancer in Comparison to CT: A Retrospective Analysis*. J Nucl Med, 2019. **60**(7): p. 963-970.
86. Pearse, M., et al., *A Phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the Radiotherapy -- Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial*. BJU Int, 2014. **113** Suppl 2: p. 7-12  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00860652>.

87. *GETUG-17: Randomized, Multicenter Study Comparing the Immediate Adjuvant Radiotherapy Associate With Hormonal Therapy of LH-RH Analogue (Decapeptyl® LP) vs Delayed Radiotherapy Until Biochemical Relapse Associated With Hormonal Therapy of LH-RH Analogue (Decapeptyl® LP) in Patients With Operable Prostate Cancer pT3 R1 pN0 or pNx at Intermediate Risk.*
88. Partin, A.W., et al., *The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer.* J Urol, 1993. **150**(1): p. 110-4.
89. Epstein, J.I., *An update of the Gleason grading system.* J Urol, 2010. **183**(2): p. 433-40.
90. Brimo, F., A.W. Partin, and J.I. Epstein, *Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis.* Urology, 2010. **76**(5): p. 1206-9.
91. Lake, A.M., C. He, and D.P. Wood, Jr., *Focal positive surgical margins decrease disease-free survival after radical prostatectomy even in organ-confined disease.* Urology, 2010. **76**(5): p. 1212-6.
92. Carrie, C., et al., *Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2016. **17**(6): p. 747-756.
93. Shipley, W.U., et al., *Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer.* N Engl J Med, 2017. **376**(5): p. 417-428.
94. Ghadjar, P., et al., *Use of androgen deprivation and salvage radiation therapy for patients with prostate cancer and biochemical recurrence after prostatectomy.* Strahlenther Onkol, 2018. **194**(7): p. 619-626.

## 12 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Sebastian Markus Morcinek, erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Risiko für ein biochemisches Rezidiv und Zeitpunkt der Strahlentherapie bei pT3a  
c/pN0 cM0 Prostatakarzinom mit positivem Schnitttrand – eine monozentrische Studie**

selbstständig 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.

Amberg, den 02.08.2020

Ort / Datum

Sebastian Markus Morcinek

Unterschrift

## 13 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Claus Belka, Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum der Universität München (LMU) für die Bereitstellung dieser Doktorarbeit und das entgegengebrachte Vertrauen.

Frau Prof. Dr. med. Ute Ganswindt, bis 2017 stellvertretende Direktorin der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum der Universität München (LMU), für die Betreuung dieser Arbeit und die stets freundliche Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Christian Stief, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie am Klinikum der Universität München, Standort Großhadern für die stets freundliche Zusammenarbeit und die Bereitstellung der operativen und Nachsorgedaten.

Frau Dr. Nina-Sophie Schmidt-Hegemann, der mein größter Dank gebührt. Ohne Sie, Ihre aufbauenden Worte, Ihr Engagement und Ihre unglaubliche Hilfsbereitschaft wäre manches für mich nur schwer zu bewältigen gewesen. Vielen Dank Nina.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank allen Patienten, die mit der Erhebung der Daten im Langzeitverlauf einverstanden waren und bereitwillig auch wiederholt telefonisch Auskunft gaben. Vielen Dank hierfür.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeitern und Sekretärinnen der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie sowie der Urologie am Standort Großhadern für Ihre bereitwillige Mitarbeit an diesem Projekt sowie auch bei den Mitarbeitern des Klinikums internen Archivs für die gute Zusammenarbeit.

Zuletzt gilt mein Dank all jener die mich am besten kennen. Familie, Freunde, Studienkollegen und all Denjenigen, die unter meinem chronischen Zeitmangel ebenfalls mitleiden mussten. Vielen Dank für eure Treue, Liebe und eure Hilfe beim Erreichen meiner Ziele. Ich werde es nicht vergessen.