



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN



Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

Perioperative Komplikationen und Outcome bei Salvage-Prostatektomie

Timo Lukas Waluschnig

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. K. Herkommer
2. Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 31.07.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.05.2016 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Einleitung | 5 |
| 1.1 Fragestellung | 16 |
| 2 Material und Methoden | 17 |
| 2.1 Studiendesign und Ausschlusskriterien | 17 |
| 2.2 Primärtherapie des Prostatakarzinoms..... | 18 |
| 2.2.1 Hochintensiv fokussierter Ultraschall | 18 |
| 2.2.2 Radiotherapie | 19 |
| 2.2.3 Hormontherapie | 21 |
| 2.2.4 Zeit und PSA-Verlauf zwischen Primärtherapie und Operation | 23 |
| 2.3 Patientendaten..... | 23 |
| 2.3.1 Einteilung in Haupt- und Untergruppen | 23 |
| 2.3.2 Alter bei Operation..... | 23 |
| 2.3.3 Body-Mass-Index..... | 24 |
| 2.3.4 Begleiterkrankungen und Charlson-Comorbidity-Index | 24 |
| 2.4 Operative Parameter | 26 |
| 2.4.1 ASA-Klassifikation | 26 |
| 2.4.2 Operationszeit | 27 |
| 2.4.3 Blutverlust und Transfusionsrate..... | 27 |
| 2.4.4 Nervschonende Operationstechnik | 28 |
| 2.4.5 Intraoperative Komplikationen..... | 29 |
| 2.5 Pathologische Daten | 29 |
| 2.5.1 PSA | 29 |
| 2.5.2 Tumorklassifikation nach TNM-Stadium..... | 30 |
| 2.5.3 Gleason-Score..... | 33 |
| 2.5.4 Tumorausdehnung und Residualtumor-Status..... | 34 |
| 2.5.5 Anzahl der extrahierten Lymphknoten..... | 35 |
| 2.5.6 Prostatagewicht | 36 |
| 2.6 Erfassung der Komplikationen | 36 |
| 2.6.1 Definition von Komplikationen..... | 36 |
| 2.6.2 Clavien-Dindo-Klassifikation | 37 |
| 2.6.3 Martin-Kriterien | 38 |
| 2.7 Postoperative Parameter..... | 39 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 2.7.1 | Hämoglobin-Konzentration | 39 |
| 2.7.2 | Katheterliegezeit | 40 |
| 2.7.3 | Stationäre Aufenthaltsdauer | 40 |
| 2.7.4 | Follow-Up | 40 |
| 2.8 | Subjektive Patientendaten..... | 40 |
| 2.8.1 | Lebensqualität | 40 |
| 2.8.2 | Kontinenz | 41 |
| 2.8.3 | Potenz | 47 |
| 3 | Ergebnisse | 50 |
| 3.1 | Patientendaten..... | 50 |
| 3.1.1 | Alter und Body-Mass-Index..... | 51 |
| 3.1.2 | Charlson-Comorbidity-Score..... | 52 |
| 3.2 | Präoperative Daten | 55 |
| 3.2.1 | PSA-Wert..... | 55 |
| 3.2.2 | Klinische Tumoreigenschaften..... | 56 |
| 3.3 | Operative Daten und intraoperative Komplikationen..... | 57 |
| 3.4 | Pathologische Daten | 59 |
| 3.5 | Perioperative Daten | 63 |
| 3.6 | Postoperative Komplikationen..... | 64 |
| 3.7 | Follow-Up..... | 69 |
| 3.8 | Subjektive Patientendaten..... | 69 |
| 3.8.1 | Lebensqualität | 69 |
| 3.8.2 | Kontinenz und Potenz..... | 71 |
| 4 | Diskussion | 73 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 90 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 92 |
| 7 | Danksagung..... | 102 |

Abkürzungsverzeichnis

BMI – Body-Mass-Index

DGU – Deutsche Gesellschaft für Urologie

EAU – European Association of Urology

GnRH – Gonadotropin-releasing Hormon

HAT – Hormonablative Therapie

HDR – High-dose-rate

HIFU – Hochintensiv fokussierter Ultraschall

IMRT – Intensitätsmodulierte Radiotherapie

LDR – Low-dose-rate

PCa – Prostatakarzinom

PSA – Prostata spezifisches Antigen

RRP – Radikale retropubische Prostatektomie

SRP – Salvage radikale Prostatektomie

WHO – World Health Organization

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die mit Abstand häufigste Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland. Mit einem Anteil von 25,7% an allen Krebsneuerkrankungen liegt das PCa vor Darm- und Lungenkrebs. Die Inzidenz beträgt deutschlandweit gemäß aktuellen Angaben des Robert-Koch-Instituts [RKI 2012] 157,7 pro 100.000 Einwohnern und befindet sich damit im europäischen Vergleich im oberen Drittel hinter führenden Nationen wie Frankreich und Schweden. Das Erkrankungsrisiko korreliert stark mit dem Alter der Patienten. Im Mittel erkranken Männer derzeit um das 70. Lebensjahr. Bei 50-jährigen liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines PCa in den nächsten 10 Jahren bei 1,2%, bei 70-jährigen hingegen schon bei 6,6%. Das allgemeine Lebenszeitrisko zu erkranken beträgt 13%. Seit 2003 sinkt die Mortalität des PCa in Deutschland. Pro Jahr sterben laut aktuellem Gesundheitsbericht des Bundes 12.676 Patienten an den Folgen des Tumors [Haberland 2012]. Das PCa ist demnach mit 10% die 3.-häufigste Todesursache aller Tumoren nach Bronchial- und Kolonkarzinom. Die frühzeitige Diagnose bedingt eine 5-Jahres Überlebensrate von 92%, was der höchsten Überlebensrate abgesehen von Hodenkrebs entspricht. Der Anteil der Bevölkerung von 65 Jahren und älter soll sich laut Statistischem Bundesamt bis zum Jahr 2050 verdoppeln [Destatis 2006]. Folglich wird sich die absolute Zahl an PCa-Erkrankungen ob dieser Entwicklung in den kommenden Jahren stetig erhöhen.

Die Ätiologie des PCa ist Inhalt unzähliger Studien weltweit. Die Ursache für das Auftreten ist im Wesentlichen jedoch unbekannt. Als die wichtigsten Hauptrisikofaktoren werden heutzutage Alter, ethnische Herkunft, genetische Disposition und Lebensstil diskutiert. Das größte Risiko birgt dabei ein erhöhtes Lebensalter. Dies wird durch statistische Daten bezüglich altersspezifischer Inzidenz belegt [RKI 2012]. In verschiedenen ethnischen Gruppen treten unterschiedliche Erkrankungsraten auf. So besteht global betrachtet ein deutliches Ost-West-Gefälle mit erhöhter Inzidenz in der westlichen Population, auf europäischer Ebene zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle zugunsten südlich-gelegener Länder. Die PCa-Rate in den USA ist im Vergleich zu asiatischen Ländern wie beispielsweise China um das 50-60-fache erhöht [Hsing 2000]. Neben dem verminderten Auftreten bei asiatisch-stämmigen Menschen, wird auch Vegetariern eine geringere PCa-Rate zugeschrieben [Denis 1999]. Dies deutet auf einen Einfluss von Ernährung und Lebensumständen hin. Beispielsweise stehen Phytoöstrogene, enthalten in Sojabohnen, im Verdacht das PCa-Risiko zu reduzieren [Ozasa 2004]. Auch eine kalorien- und fettarme Ernährung wird in einigen Studien mit positiver Wirkung in

Zusammenhang gebracht. Die familiäre Disposition spielt bei der Entstehung des PCa eine bedeutende Rolle. So ist bei Vorliegen eines PCa das Risiko für einen Verwandten 1. Grades um das 2,5-fache erhöht [Zeegers 2003; Johns 2003]. Die Erkrankung des Bruders ist stärker risikobehaftet als ein PCa des Vaters [Bruner 2003; Zeegers 2003]. Auch eine größere Anzahl familiär Betroffener und ein niedriges Erkrankungsalter gehen mit einer Risikosteigerung einher.

Mikroskopisch betrachtet sind Tumore der Prostata vorwiegend Adenokarzinome, die in über 95% der Fälle aus entarteten Drüsenzellen entstehen [Bostwick 1989]. Präinvasive dysplastische Veränderungen in glandulären und dukталen Strukturen werden als prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) bezeichnet. Dabei bezieht sich dieser Terminus heute vor allem auf das high-grade PIN (HG PIN) [Bostwick 2004], also auf die fakultative Vorläuferläsion. Zur histologischen Beurteilung werden die Drüsenarchitektur und dessen Differenzierungsmuster herangezogen. Der Differenzierungsgrad ist die Grundlage für die Einteilung in Gleason-Scores (siehe 2.5.3). Makroskopisch wird die Prostata nach McNeal in 4 anatomische Zonen unterteilt [McNeal 1968]. 68% der Karzinome sind dabei in der drüsenreichen peripheren Zone (posterolateral der Prostata), 24% in der transitionalen Zone (peiorethraler Bereich der Prostata) und 5% in der zentralen Zone (Bereich um die beiden Ductus ejaculatorii) lokalisiert [McNeal 1988]. McNeal konnte zusätzlich zeigen, dass die sogenannte *Prostatapapsel* nicht mit einer Kapsel im klassischen Sinne, wie im Fall der Niere, verglichen werden kann. Vielmehr besteht zwischen intraprostatischem Stroma und periprostatischem Gewebe ein sukzessiver Übergang von kollagenem Bindegewebe zu lockerem Fettgewebe [McNeal 1988]. Nach heutiger Erkenntnis kommen Prostatakarzinome der peripheren Zone meist *subkapsulär* vor [Chen 2000], was demnach eine bedeutende Rolle im chirurgischen Vorgehen spielt. Im besonderen Fall der SRP ist dies aufgrund fibrotischer Veränderungen nach Primärtherapie umso entscheidender. Der kollagene Übergang fehlt im anterioren Teil der Prostata sowie im Bereich von Apex, neuromuskulärem Bündel und Blasenausgang, was die Beurteilung von extraprostatischem Tumorwachstum erschwert. Die Ausbreitung des Tumors führt zur Infiltration von umliegenden Organen wie Samenblase oder Rektum und auch zur Ausbildung von Metastasen. Die Metastasierung erfolgt vorerst lymphogen in präsakrale und inguinale Lymphknoten. Eine spätere hämatogene Streuung präferenziell in Rumpf bildende Knochen (Wirbelsäule, Becken, Thorax) ist möglich.

Frühes diagnostisches Vorgehen dient der Erkennung von Karzinomen noch vor progredienter Ausbreitung. Als Untersuchungsmethoden werden die digitale rektale

Untersuchung (DRU) und die Bestimmung des Prostata spezifischen Antigens (PSA) im Blutserum verwendet. Eine auffällige Befundkonstellation (siehe 2.5.1) bedingt eine weitere Verlaufsbeobachtung des PSA-Wertes oder die Durchführung einer Stanzbiopsie. Der Nachweis von Malignität in stanzbiopischem Material gilt als Diagnosesicherung. Vor Abwägung verschiedener Therapieoptionen werden weitere Untersuchungen zum sogenannten *Staging*, sprich zur Feststellung der Tumorprogredienz, gemacht. Während bildgebende Verfahren zur Früherkennung eines PCa keinen diagnostischen Vorteil bringen [Harris 2002], werden diese abhängig von der Fragestellung zum Staging herangezogen. Als Routinemaßnahme kommen transrektaler Ultraschall (TRUS), Abdomensonografie und Röntgenaufnahme der Lunge zum Einsatz. Magnetresonanztomographien (MRT), Computertomographien (CT) oder Skelettszintigrafien können bei Verdacht auf extraprostatitisches Wachstum, Lymphknoten- bzw. Knochenmetastasen verwendet werden.

Diagnostische Untersuchungsmethoden zielen darauf ab, den aktuellen Tumorstatus zu definieren sowie das individuelle Progressionsrisiko abzuschätzen. Unter Einbeziehung der Faktoren Lebenserwartung (Alter, Komorbiditäten) und Patientenwunsch wird die Therapiestrategie gewählt.

Watchful waiting und *Active Surveillance* sind abwartende, nicht-kurative Therapieoptionen (deferred treatment). Watchful Waiting sieht eine Beobachtung der Patienten, meist mit höherem Lebensalter und geringer Lebenserwartung, vor. Gut selektierte Patienten zeigen dabei keine Reduktion der Lebenserwartung [Albertsen 1995], entgehen aber therapiebedingten Nebenwirkungen. Bei symptomatischer Progression des Tumors wird eine palliative Behandlung mittels Hormontherapie eingesetzt. Active Surveillance hingegen wird bei Patienten angewandt, die für eine kurative Therapie geeignet sind. Im Hinblick auf eine beschriebene Überdiagnose und -therapie des PCa [Schroder 2009] wird das therapeutische Eingreifen hinausgezögert. Unter Beobachtung diagnostischer Parameter (PSA-Verdopplungszeit, wiederholte Biopsien) werden Patienten mit aggressivem Tumor herausgefiltert. Als kurative Maßnahme folgt in den meisten Fällen die radikale Prostatektomie [Carter 2003].

Die radikale Prostatektomie ist die am häufigsten eingesetzte Methode zur Therapie von lokal begrenztem PCa [Graefen 2006]. Auch bei einem PCa im fortgeschrittenen Stadium wird eine Prostatektomie angewandt, meist in Kombination mit Hormontherapie [Verhagen 2010]. Die Prostatektomie kann retropubisch, perineal, laparoskopisch oder Roboter-assistiert durchgeführt werden. Die erstmalige

Enukleation einer kompletten Prostata wurde 1891 durch George Goodfellow unter Verwendung eines perinealen Zugangs realisiert, während die heute am häufigsten gewählte retropubische Prostatektomie erst 1947 von Millin eingeführt wurde [Millin 1945]. Die Entfernung der Prostata bietet den Vorteil des histologischen Tumor-Stagings mitsamt entfernten Lymphknoten. Auch eine hohe Tumorkontrolle im Verlauf spricht für diese Therapieoption. Das progressionsfreie Überleben bei lokalisiertem PCa mit tumorfreien Resektionsrändern liegt laut einer Studie von Schostak et al. bei 85% nach 10 Jahren [Schostak 2008]. So ist die radikale Prostatektomie gemäß einer prospektiven randomisierten Serie von Bill-Axelson et al. bei ausgewählten Patienten (Lebenserwartung > 10 Jahre, lokal begrenzter Tumor mit Tumorstadium $\leq T2$ und PSA < 50 ng/ml) dem *Watchful waiting* hinsichtlich tumorspezifischer Überlebensrate überlegen [Bill-Axelson 2011]. Im Hinblick auf eine lange Überlebenszeit nach Eingriff spielt die postoperative Lebensqualität eine wichtige Rolle. Inkontinenz und erektile Dysfunktion sind beeinträchtigende Nebeneffekte der Operation, wobei heutzutage gute Ergebnisse erzielt werden können [Loeb 2008]. Auch chirurgische Komplikationen wie Leistenhernien, Rektumverletzungen, Anastomosenstrikturen oder Lymphozelen können auftreten und die Lebensqualität nach dem Eingriff senken.

Die seit Anfang des 20. Jahrhunderts eingesetzte Strahlentherapie [Paschkis 1910] gilt heute als etablierte Primärtherapie des PCa. Mehr als ein Drittel der Patienten werden mit diesem Verfahren behandelt [Warren 2008]. Zur Therapie wird hochenergetische, ionisierende Strahlung eingesetzt. Diese wird entweder perkutan (externe Radiatio) oder interstitiell (Low-dose-rate (LDR)- und High-dose-rate (HDR)-Brachytherapie) appliziert (siehe 2.2.2). Laut aktueller S3-Leitlinie können die externe Radiatio und LDR-Brachytherapie als primäre Monotherapien, die HDR-Brachytherapie hingegen nur in Kombination mit externer Radiatio eingesetzt werden [DGU 2014]. Die Strahlentherapie wird überwiegend bei lokal begrenztem PCa angewandt. Bei Patienten mit höherem Risikoprofil oder fortgeschrittenem Tumorstadium ist primärtherapeutisch alleinig die externe Radiatio zusammen mit hormonablativer Therapie (HAT) oder HDR-Brachytherapie indiziert [DGU 2014]. Liegt ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen von lokoregionären Lymphknotenmetastasen vor, kann eine externe Radiatio der Lymphabflusswege zur Anwendung kommen. Während die prophylaktische Lymphknoten-Bestrahlung bei Tumoren im Kopf- und Halsbereich, bei Mamma- oder Analkarzinomen routinemäßig durchgeführt wird, gibt es beim PCa noch keine standardisierte Empfehlung. Die unzureichende Detektion von lymphatischem Tumorgeschehen mittels bildgebender

Verfahren [Hovels 2008] macht die pelvine Lymphadenektomie zur aktuell einzig verlässlichen Staging-Methode bei klinisch lokal begrenztem PCa [EAU 2015]. Diagnostische Parameter dienen der Indikationsstellung zum Staging. So ist die Evaluation des Nodalstatus ab einem Tumorstadium $> T2$, $PSA \geq 10$ ng/ml, Gleason-Score > 6 oder $\geq 50\%$ positive Stanzbiopsien in Betracht zu ziehen [EAU 2015]. Laut aktueller Datenlage ist ein deutlicher Überlebensvorteil von erweiterter Lymphknotenbestrahlung als prophylaktische Maßnahme bisher nicht nachgewiesen [Morikawa 2011]. Verbesserte Staging-Methoden und der Einsatz neuerer Bestrahlungstechniken (IMRT, IGRT) müssen in weiteren Studien geprüft werden, um eine Rationale für den routinemäßigen Einsatz zu schaffen.

Hinsichtlich des onkologischen Outcomes bei frühem PCa ist die Strahlentherapie mit der Radikalen retropubischen Prostatektomie (RRP) vergleichbar. Eine Studie von Kupelian et al. zeigt ein progressionsfreies Überleben im Bereich von 75 – 81% nach 7 Jahren je nach Anwendung von externer Radiatio, Brachytherapie, kombinierter Brachytherapie/Radiatio oder RRP [Kupelian 2004]. Dabei war bei alleiniger externer Strahlentherapie eine Dosis von > 72 Gray (Gy) entscheidend. Das funktionelle Outcome unterscheidet sich zwischen den Therapiegruppen und ist abhängig von der Zeit nach Primärtherapie. Harninkontinenz und erektile Dysfunktion spielen nach RRP eine wesentliche Rolle, besonders in den ersten Jahren nach der Operation. Während die Inkontinenz- und Impotenzrate bei RRP früh nach der Intervention erhöht ist [Talcott 2003], gleicht sich die Funktionsrate jener der externen Radiatio und Brachytherapie im postinterventionellen Verlauf an. Nach 15 Jahren findet sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr [Resnick 2013]. Jahre nach erfolgter Strahlentherapie kann es zum Auftreten solider Sekundärmalignome wie Blasen- oder Rektumkarzinome kommen [Brenner 2000]. Die variable Strahlendosis bei Einsatz moderner intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) wird damit kausal in Zusammenhang gebracht. Auch bei Anwendung von invasiver Brachytherapie wurde über eine erhöhte Tumorrates berichtet [Liauw 2006]. Neuere Daten des *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* aus dem Jahr 2012 zeigten hingegen kein erhöhtes Risiko für ein Sekundärmalignom [Zelevsky 2012]. Höheres Alter und eine positive Raucheranamnese, nicht jedoch die Art der Primärtherapie, stellten sich dabei als Prädiktoren für das Auftreten heraus.

Die Hochintensiv fokussierte Ultraschall Therapie (HIFU-Therapie), ursprünglich eingesetzt bei Prostatahyperplasie [Bihrlé 1994], wird seit einigen Jahren als Alternativverfahren zur Strahlentherapie angeboten. Hochenergetische Ultraschallwellen führen dabei zur Destruktion von malignem Prostatagewebe (siehe

2.2.1). Leitlinienkonform soll die HIFU-Therapie lediglich für experimentelle Studien bei lokal begrenztem PCa verwendet werden [DGU 2014]. Die bisherigen Ergebnisse reichen noch nicht für eine allgemeine Empfehlung aus. Laut einer aktuellen Übersichtsarbeit von Cordeiro et al. liegt die progressionsfreie Überlebensrate für Primär- und Salvage-Therapie nach 5 Jahren bei 61 – 95%, nach 7 und 8 Jahren bei 69 – 84% [Cordeiro 2012]. Die Arbeitsgruppe um Lukka konnte eine Rate von 55 – 95% nach 5 Jahren feststellen und bezog sich dabei nur auf die primäre Anwendung [Lukka 2011]. Die häufigsten Nebenwirkungen des Verfahrens zeigen sich hinsichtlich des funktionellen Outcomes mit Inkontinenz in < 1 – 34% und erektiler Dysfunktion in 20 – 82% der Fälle [Cordeiro 2012]. Die Nerverhaltung eines der beiden neurovaskulären Bündel kann zu einer verbesserten Potenz nach dem Eingriff führen [Poissonnier 2007]. Als peri- und postoperative Komplikationen werden rekto-urethrale Fisteln sowie Harnretention und Harnwegsinfektionen beschrieben. Durch die Kombination der HIFU mit einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) kann die Inzidenz dieser Komplikationen jedoch reduziert werden [Maestroni 2012].

Primäre nicht-operative Therapieverfahren beinhalten trotz kurativer Intention und gut selektiertem Patientengut die Möglichkeit einer Tumorpersistenz bzw. eines Tumorrezidivs. So wurde bei Patienten nach primärer Radiatio laut aktueller Literatur in 1-2 Drittel der Fälle ein biochemisches Rezidiv nachgewiesen [Zietman 2005; Agarwal 2008]. Das biochemische Rezidiv nach alleiniger Strahlentherapie ist gemäß *Phoenix-Definition* ein zweifach-gemessener PSA von > 2 ng/ml über dem PSA-nadir, also dem niedrigsten PSA-Wert nach Bestrahlung [Horwitz 2005]. Der Grund für die zweifache Messung ist das Vorkommen des sogenannten *PSA-Bounce-Phänomens*, bei dem es zu einem reversiblen PSA-Anstieg nach Radiatio kommt. Die Phoenix-Definition hat die bisherige ASTRO-Definition abgelöst [DGU 2014]. Ein biochemisches Rezidiv nach HIFU-Therapie liegt gemäß einer Übersichtsarbeit von Cordeiro et al. bei 5 – 39% der Patienten innerhalb von 5 Jahren vor [Cordeiro 2012]. Eine einheitliche Verwendung von Definitionen fehlt hier jedoch. In einer Single-Center-Studie aus dem Jahr 2012 wird unter Verwendung der Phoenix-Definition eine Rezidiv-Rate von 26,6% angegeben [Maestroni 2012].

Das weitere Vorgehen ist wesentlich davon abhängig, ob das nachgewiesene Rezidiv als lokal begrenzt eingeschätzt wird. Ein diagnostischer Standard zur Diagnose eines Lokalrezidivs hat sich bisher noch nicht etabliert. Laut einer aktuellen Studie von Heidenreich et al. sind ein Gleason-Score ≤ 7 vor Radiatio, ein Anteil von < 50% an positiven Biopsien, eine PSA-Verdopplungszeit von > 12 Monaten und

eine Low-Dose-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) signifikante Prädiktoren für ein lokal begrenztes PCa [Heidenreich 2010a]. Auch initiale Tumorstadien von T1c oder T2a, PSA < 10 ng/ml sowie ein Intervall bis zum Rezidiv von > 3 Jahren stellten sich als prognostische Faktoren heraus [Nguyen 2007]. Bei Verdacht auf ein Lokalrezidiv ist eine Stanzbiopsie zur Diagnosesicherung indiziert. Eine Skelettszintigrafie bzw. PET/CT sowie MRT des Beckens werden als unterstützende Diagnostik zum Ausschluss eines metastatischen Geschehens herangezogen [Nguyen 2007], als Ersatz für die Biopsie werden bildgebende Verfahren bisher jedoch nicht empfohlen [DGU 2014].

Zur Behandlung eines lokalen Rezidivs werden vorwiegend die hormonablativ Therapie (HAT), Salvage-Radiotherapie sowie die Salvage radikale Prostatektomie (SRP) eingesetzt. Den weitaus größten Anteil dabei hat die HAT. Laut einer amerikanischen Studie von Grossfeld et al. erhalten mehr als 90% der Patienten eine HAT bei Auftreten eines Rezidivs nach initialer Bestrahlung [Grossfeld 2002]. Dies, obwohl die postinterventionelle HAT gemäß aktueller S3-Leitlinien nur bei einer Verdopplungszeit von < 3 Monaten, symptomatischer lokaler Progression und bei Fernmetastasierung angewandt werden sollte [DGU 2014]. Die HAT ist ein nicht-kuratives Therapieverfahren mit beträchtlichen systemischen Nebenwirkungen (siehe 2.2.3). Da bei bis zu 70% der Patienten mit PSA-Anstieg nach primärer Bestrahlung ein lokal begrenztes Rezidiv vorliegt [Zagars 1995], rücken kurative Salvage-Therapien vermehrt in den Fokus urologischer Studien.

Die Salvage-Radiotherapie ist ein relativ neues Therapieverfahren. Nach primärer externer Strahlentherapie und lokalem Rezidiv wird hierbei eine Brachytherapie durchgeführt. Eine große Studie zur Salvage-Brachytherapie mit 49 Patienten von Grado et al. zeigte zwar eine niedrige Komplikationsrate, jedoch kam es bei zwei Drittel der Patienten zu einem erneuten biochemischen Rezidiv [Grado 1999]. Andere Studien führten zu einem deutlich besseren Ergebnis [Koutrouvelis 2003]. Demnach müssen bis zur Etablierung dieser Salvage-Variante weitere Publikationen folgen.

Die bei Lokalrezidiven bereits am längsten (seit den 1960er Jahren) praktizierte Therapie ist die SRP. Die ersten Serien einer Prostatektomie mit kurativer Intention nach Bestrahlung, also definiert als *Salvage*, wurden 1985 von der Arbeitsgruppe um Mador publiziert. Das Operieren des bestrahlten Gebietes stellte sich dabei als chirurgische Herausforderung dar [Mador 1985]. Auch heute noch führen strahlenreaktive, fibrotische Veränderungen des periprostatichen Gewebes zu erschwerten Operationsbedingungen. Die rasante technische Entwicklung ermöglicht jedoch

heutzutage eine gezieltere Applikation der Strahlung auf das maligne Tumorgewebe. So wird seit den 1990er Jahren die perkutane Strahlentherapie, gesteuert mittels Computertomographie (CT), dreidimensional geplant (3D-konformale Strahlentherapie). Mithilfe eines Planungsrechners wird die optimale Anordnung der Bestrahlungsfelder errechnet, um somit eine effiziente und für umliegende Organe schonende Bestrahlung zu ermöglichen. Zum Zeitpunkt der Therapie wird die Lagerung des Patienten entsprechend der simulierten Position mittels Lasermarkierungen und Lichtvisieren überprüft. Zusätzlich kann heute durch Bildtechnologie wie Computertomographie (CT) oder Röntgen, eingebaut im Linearbeschleuniger, die korrekte Lagerung kurz vor Strahlen-Applikation nochmals validiert und gegebenenfalls angepasst werden (Image Guided Radiotherapy – IGRT). Nicht nur die Planung der externen Radiotherapie, auch die Bestrahlungstechnik unterliegt ständiger Erneuerung. Seit einigen Jahren wird vermehrt die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) eingesetzt. Dabei wird das geplante Bestrahlungsfeld in kleine Sektoren unterteilt. Innerhalb der einzelnen Sektoren ist die Applikation einer variablen Strahlendosis möglich. So können höhere Strahlendosen in Bereichen mit definitiv malignem Gewebe angewandt werden. Umliegende Risikoorgane hingegen werden durch reduzierte Dosen vor strahlenbedingter Toxizität geschützt. Der Vorteil dieser modernen Bestrahlungstechnik ist derzeit Gegenstand zahlreicher Studien. Zietman et al. konnte im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie eine geringere Rate an biochemischen Rezidiven ohne erheblich gesteigerte Komplikationsraten nachweisen [Zietman 2005]. Die eindeutige Überlegenheit der IMRT gegenüber der konformalen Strahlentherapie ist nach aktueller Datenlage jedoch noch nicht belegt [Hummel 2010].

Neben externer Radiatio als primäre Therapieoption werden bei organbegrenztem PCa auch Brachytherapien eingesetzt. Ziel dabei ist das lokale Abtöten von malignem Tumorgewebe mittels invasiv applizierter Strahlenquellen, sogenannten Seeds (siehe 2.2.2). Auch dieses Verfahren führt zur Beeinträchtigung von Operationsbedingungen einer SRP. So beschreibt Heidenreich et al. sogar eine stärkere Fibrose verglichen mit externer Radiatio [Heidenreich 2010b]. Diese fibrotischen Adhäsionen, häufig zwischen Symphyse, Harnblase und den Iliakalgefäßen, bedingen den Verlust anatomischer Schichten und erschweren die Operabilität.

Auf Grund dieser Tatsache soll die SRP laut aktuellen S3-Leitlinien nur in Tumorzentren von erfahrenen Operateuren durchgeführt werden [DGU 2014]. Neben der chirurgischen Erfahrung wurden weitere Kriterien als Voraussetzung für eine

SRP definiert. Die europäische Urologenvereinigung (European Association of Urology – EAU) gibt eine Lebenserwartung > 10 Jahren, geringe Komorbidität, Tumorstadium $\leq T2$, Gleason-Score ≤ 7 und einen präoperativen PSA-Wert < 10 ng/ml zur Indikationsstellung vor [EAU 2015].

Diffizile chirurgische Begleitumstände bedingt durch initiale Strahlentherapie können mitunter die gesteigerte Zahl an perioperativen Komplikationen begründen. So wird laut Prasad et al. eine mehr als 2-fach erhöhte Komplikationsrate im Vergleich zur primären Prostatektomie beschrieben [Prasad 2012]. Bei über zwei Drittel der Fälle [Chade 2012] handelt es sich um gering-gradige, also Minor-Komplikationen (siehe 2.6.2), welche definitionsgemäß rein konservativer Behandlung bedürfen. Dabei wurde ein vermehrtes Auftreten von Harnwegsinfektionen beschrieben [Gotto 2010]. Höher-gradige Komorbiditäten finden sich vorwiegend auf chirurgischer Ebene mit einer höheren Rate an Rektumverletzungen und Anastomosenstrikturen im Vergleich zu primärer RRP. Rektumverletzungen treten gemäß einer aktuellen Übersichtsarbeit bei 0 – 28%, Anastomosenstrikturen bei 7 – 41% der Patienten mit SRP auf [Chade 2012]. Die Häufigkeit von Rektumverletzungen ist heutzutage im Vergleich zu früheren Serien deutlich reduziert [Chade 2012], was auf die verbesserte Betrachtungstechnik und eine größere Erfahrung der Operateure zurückgeführt werden kann. Die geringe Anzahl an Anastomosenstrikturen in einer Studie von Heidenreich et al. mit nur 11% wird mit der Durchführung einer weiten Blasenhalresektion und der Technik der konsekutiven Blasenhalstrekonstruktion begründet [Heidenreich 2010b].

Der Einfluss der Primärtherapie-Art auf die Komplikationsrate zeigt in der aktuellen Literatur kein einheitliches Bild. Gotto et al. geben eine höhere Inzidenz von Anastomosenstrikturen bei initialer externer Radiatio oder Kombination im Gegensatz zu alleiniger Brachytherapie an [Gotto 2010]. Die Gruppe um Heidenreich konnte hingegen keinen signifikanten Unterschied aufweisen [Heidenreich 2010a]. Auch der Einsatz präoperativer Hormontherapie scheint keine Auswirkung auf die Komplikationsrate zu haben [Gotto 2010].

Das funktionelle Outcome spielt für Patienten bezüglich postoperativer Lebensqualität eine entscheidende Rolle. Die bisherigen Ergebnisse in puncto Kontinenz und Potenz schwanken jedoch deutlich. In einer Multicenter-Studie von Chade et al. fand sich in Publikationen zwischen 1980 – 2011 eine Kontinenzrate von 21 – 90% nach offener SRP [Chade 2012]. Dabei scheint sich die alleinige LDR-Brachytherapie positiv auf die postoperative Kontinenz auszuwirken [Heidenreich 2010a]. Auch Patientenalter, Body-Mass-Index (BMI) und präoperative Kontinenz

korrelieren mit dem Schweregrad der postoperativen Kontinenz [Heidenreich 2010b]. 80 - 100% der Patienten bleiben nach einer SRP impotent, wobei 50 – 91% schon präoperativ eine erektile Dysfunktion aufweisen [Chade 2012]. Patienten mit guter erektiler Funktion vor SRP haben postoperativ eine höhere Chance potent zu bleiben [Masterson 2005]. Bis heute ist die Vergleichbarkeit des funktionellen Outcomes in urologischen Studien jedoch schwierig. Das Fehlen von standardisierten Definitionen bedingt eine individuelle Interpretation einzelner Publikationen mit alleiniger Gegenüberstellung von ausgewählter Literatur.

Hinsichtlich des onkologischen Outcomes kann seit den 1990er Jahren eine deutlich positive Entwicklung verzeichnet werden. So zeigen Studien ab dem Jahr 2000 eine Rate von 0 – 36% an positiven Resektionsrändern. Dies entspricht in etwa der Hälfte im Vergleich zu den Jahren davor [Chade 2012]. Dem positiven Residualstatus wird in Bezug auf ein biochemisches Rezidiv entscheidende Bedeutung beigemessen (siehe 2.5.4). Zudem wird im pathologischen Präparat häufiger ein lokal begrenzter Tumor nachgewiesen, laut aktuellen Publikationen in 44 – 73% der Fälle [Chade 2012]. Dieser Umstand wird zum großen Teil der strikten Patientenselektion zugerechnet. Ein Ausschlusskriterium ist dabei die systemische Ausbreitung des PCa präoperativ. Die Auswertung der Ergebnisse aktueller Publikationen bezüglich des Lymphknotenbefalls erweist sich ob des fehlenden Standards der Lymphknotenentfernung als schwierig. In einer Studie von Heidenreich et al., in der bei allen SRP-Patienten eine erweiterte pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde, konnten bei 20% der Patienten Lymphknotenmetastasen gefunden werden [Heidenreich 2010a]. Die Prognose des PCa ist bei organbegrenzten Karzinomen, negativen Schnitträndern und fehlenden Lymphknotenmetastasen erwartungsgemäß besser. Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass 37 – 55% der Patienten 5 Jahre nach SRP frei von biochemischen Rezidiven sind. Nach 10 Jahren wird ein karzinomspezifisches Überleben von 70 – 83% erreicht [Rosoff 2013]. Die SRP weist somit eine gute langfristige Tumorkontrolle bei strikt selektierten Patienten mit Lokalrezidiv nach Strahlentherapie auf [Paparel 2009].

Im Gegensatz zur SRP nach Strahlentherapie ist die Datenlage nach primärer HIFU in puncto Komplikationen und Outcome schwach. Die bislang größte Studie von Lawrentschuk et al. (2011) beschreibt ein Kollektiv von 15 Patienten bei erfolgter offener SRP. Dabei kam es zu 1 operationsbedingten Rektumverletzung, wobei diffizile Operationsbedingungen mit starken fibrotischen Veränderungen beschrieben wurden. Postoperativ gab es keine Komplikationen. Auffällig war die hohe Rate an organüberschreitendem Wachstum im pathologischen Präparat bei 9 von 14

Patienten. Bei 2 von 14 Patienten wurde (Follow-Up von 12 Monaten) ein biochemisches Rezidiv nachgewiesen [Lawrentschuk 2011]. Eine weitere Publikation mit laparoskopisch durchgeführter SRP zeigte bei 4 von 13 Patienten niedrig-gradige Komplikationen (Clavien \leq III) und bei 2 von 13 eine Anastomosenstriktur im postoperativen Verlauf [Leonardo 2012]. Unter Berücksichtigung der limitierten Datenlage, weisen die vorliegenden Studien eine postoperative Inkontinenzrate von 10 – 30% und eine sehr hohe Impotenzrate auf.

Die moderne SRP ist ein Therapieverfahren mit kurativer Intention. Verbesserte strahlentherapeutische und chirurgische Techniken gehen mit einer deutlichen Reduktion operationsbedingter Morbidität einher. Weiterhin stellen perioperative Komplikationen jedoch den Hauptkritikpunkt dieser Salvage-Behandlung dar.

1.1 Fragestellung

Die Salvage radikale Prostatektomie (SRP) ist ein Therapieverfahren zur Behandlung eines Lokalrezidivs nach Strahlen- oder HIFU-Therapie. Als bisheriger Standard wurde zur Therapie eines Rezidivs hormonablativ behandelt. Bei hoher Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen und rein palliativem Charakter der Hormontherapie sind alternative Behandlungen in Erwägung zu ziehen. Die SRP bietet bei geeignetem Patientengut und frühzeitiger Detektion eines Lokalrezidivs potentielle Chancen auf Kuration. In der Vergangenheit wurde die Indikation zur SRP ob der hohen peri- und postoperativen Morbidität jedoch zurückhaltend gestellt. Zu den häufigsten beschriebenen Komplikationen zählen Harninkontinenz, Impotenz, Harnwegsinfektionen, Verletzungen des Rektums und das Auftreten von Anastomosenstrikturen. Verbesserte strahlentherapeutische und chirurgische Techniken sowie zunehmende Erfahrungswerte gehen mit einer deutlichen Reduktion operationsassoziierter Morbidität einher.

Ziel dieser Studie war es, operationsbedingte Komplikationen sowie onkologisches und funktionelles Outcome nach SRP in einem Patientenkollektiv des Klinikums rechts der Isar zu erfassen und mit internationalen Publikationen in Vergleich zu setzen. Dabei wurden ausgewählte Patienten mit initialer Strahlen- und/oder HIFU-Therapie in die Studie eingeschlossen und die unterschiedlichen Primärtherapiearten einander gegenübergestellt. Die erhobenen Daten wurden zudem mit Ergebnissen bei primärer RRP verglichen. Es stellt sich die Frage, ob die SRP eine adäquate Therapieoption bei einem gut selektierten Patientengut mit Lokalrezidiv ist.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Ausschlusskriterien

Im Zuge dieser Studie wurden Daten von Patienten erfasst, die sich auf Grund eines lokal begrenzten PCa zwischen Oktober 2006 und Mai 2013 in der urologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar einer Radikalen retropubischen Prostatektomie (RRP) unterzogen. Bei Aufnahme wurden die Patienten gebeten Fragebögen bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes/Lebensqualität (QLQ-C30), Harninkontinenz (ICIQ-SF 2004) und Potenz (IIEF-6) zu beantworten. Während des stationären Aufenthaltes wurden die Patienten über die Teilnahme an einer prospektiven Studie aufgeklärt. Postoperativ erhielten die Patienten bei Zustimmung zur Teilnahme Fragebögen zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität (QLQ-C30), Harninkontinenz und Potenz (IIEF-6). Die Fragebögen wurden im Verlauf von 3, 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten verschickt. Anhand von Arztbriefen, stationärer Patientenakten und Fragebögen wurden klinische Daten und operationsbedingte Komplikationen in einer Datenbank erfasst.

Aus dem vorliegenden Patientenpool wurden für diese Studie 2 Patienten-Gruppen gebildet. Die Einteilung erfolgte hinsichtlich der präoperativen Behandlung. Die präoperative Behandlung erfolgte vor der Aufnahme in unser Studienkollektiv. Patienten der Gruppe 1 hatten vor der Prostatektomie keine Behandlung. Patienten der Gruppe 2 wurden präoperativ mittels externer Radiatio, Brachytherapie oder Hochintensiv fokussierter Ultraschall Therapie (HIFU) primär therapiert und gemäß der Primärtherapie-Art in Untergruppen eingeteilt. Bei beiden Gruppen galten folgende Ausschlusskriterien:

- perioperative Antikoagulation (Aspirin[®] und/oder Clopidogrel)
- Metastasiertes PCa
- Zystektomie
- Roboter-assistierte (DaVinci[®]) Prostatektomie

Für Patienten der Gruppe 1 wurden zusätzlich adjuvante und neoadjuvante Therapien (Chemotherapie und Hormontherapie) als Ausschlusskriterien festgelegt.

2.2 Primärtherapie des Prostatakarzinoms

2.2.1 Hochintensiv fokussierter Ultraschall

Der Hochintensiv fokussierte Ultraschall (HIFU) ist ein minimal-invasives Therapieverfahren zur lokalen Behandlung des PCa. Die HIFU-Technik wurde in den 1980er Jahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms eingeführt [Bihle 1994] und im Verlauf auch für die Therapie des PCa eingesetzt. In diesem Verfahren werden über eine transrektal platzierte Sonde hochenergetische Ultraschallwellen auf den Bereich des malignen Prostatagewebes appliziert. Wechselwirkungen mechanischer Schwingungen mit dem Gewebe führen zu biologischen Veränderungen und Destruktion des Gewebes. Der Untergang des Gewebes wird von thermischen und nicht-thermischen, also mechanischen Effekten verursacht. Präinterventionell wird heutzutage eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) durchgeführt. Dies führt zur Reduktion der Prostatagröße und verringert die Rate an Harnwegsinfektionen und Harnverhalt [Vallancien 2004].

Der thermische Effekt beruht auf der Absorption von Schwingungsenergie. Dabei erhöht sich die Temperatur mit steigender Schallintensität und –frequenz sowie Applikationsdauer der Ultraschallenergie [Huber 1996]. Im therapeutischen Anwendungsbereich wird zwischen Tumorhyperthermie mit applizierten Temperaturwerten $< 45^{\circ}\text{C}$ mit langer Einwirkdauer und Ultraschallchirurgie mit Temperaturen $> 45^{\circ}\text{C}$ bei kurzer Einwirkzeit unterschieden. Die Denaturierung von Proteinen tritt erst über der Temperaturschwelle von 45°C ein [Miller 1989]. Die Hitzebildung führt folglich zu Koagulationsnekrosen und Absterben der Zellen.

Die Bildung von Hohlräumen in einer Flüssigkeit, sogenannten Kavitationen, ist für den mechanischen Effekt verantwortlich. Diese Kavitationen entstehen durch einen vorübergehenden Unterdruck bei Einwirken der Ultraschallwellen. Je nachdem, ob es zu einem frühzeitigen Kollaps oder beständigen Mitschwingen der Kavitationen kommt, spricht man von transienten bzw. stabilen Kavitationen. Beim Kollaps transientser Kavitationen kommt es lokal zu hohen Energiedichten in kleinen Volumina und führt zu starker mechanischer Beanspruchung mit Zerstörung der Zellwandstrukturen.

Die HIFU-Therapie befindet sich für das lokal begrenzte PCa im experimentellen Stadium und sollte laut aktuellen S3-Leitlinien auf Grund der Datenlage nur in prospektiven Studien angewendet werden. Zur Therapie des fortgeschrittenen PCa liegt derzeit keine Empfehlung vor [DGU 2014].

2.2.2 Radiotherapie

Grundlagen

Seit den ersten Aufzeichnungen über eine Strahlenbehandlung des PCa mittels Radium zu Beginn des 20. Jh. [Paschkis 1910], ist diese Therapieform einem stetigen Fortschritt unterzogen. Anfängliche Behandlungen mit konventionellen Röntgentherapiegeräten und invasiven Methoden wie perineale Spicknadeln wurden durch Linearbeschleuniger, Anlagen mit Neutronen- und Protonenstrahlung bis hin zu neueren Therapieverfahren mittels Photonen ersetzt. Die heutzutage eingesetzte hochenergetische Strahlung wird auf das Gewebe appliziert und von bestrahlten Zellen absorbiert. Dies führt zu Ionisierung von Wassermolekülen und Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNS). Die gehinderte Zellteilung und die Entstehung von hochtoxischen Radikalen bedingen die Destruktion des Zielgewebes.

Brachytherapie

Die Brachytherapie ist eine Form der Strahlentherapie, bei der ionisierende Strahlenquellen invasiv in das maligne Prostatagewebe eingebracht werden (interstitielle Brachytherapie). Je nach Indikationsstellung erfolgt die Therapieform als Low-dose-rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) oder High-dose-rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie).

In der LDR-Brachytherapie werden metallummantelte Strahlenquellen (Seeds) verwendet. Bis zu 100 Seeds bestehend aus umschlossenen Radionukliden in Form von Jod-125 oder Palladium-103 werden mittels sonografischer oder kombiniert radiologisch-sonografischer Kontrolle transrektal in das Prostatagewebe eingebracht. Die Seeds verweilen nach Platzierung in der Prostata und geben lokal ionisierende Strahlung ab. Je nach eingesetztem Nuklid gibt es eine Verschreibungsdosis von 145 Gray (Gy) (Jod-125) und 125 Gy (Palladium-103) [Salembier 2007]. Der Eingriff erfolgt in Voll- oder Teilnarkose. Nach 4 - 6 Wochen wird mittels Computertomographie die genaue Position der Seeds und damit die Dosisverteilung in der Prostata bzw. in den umliegenden Risikoorganen bestimmt [DGU 2014].

Die interstitielle LDR-Brachytherapie kann bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil als Monotherapie bei lokal begrenztem PCa eingesetzt werden. Der geeignete Patient für die LDR-Monotherapie hat einen PSA-Wert < 10 ng/ml, einen Gleason-Score < 7 sowie ein Tumorstadium zwischen cT1c- und cT2 [DGU 2014]. Unter Einhaltung der Indikationsgrenzen sind die Ergebnisse der LDR-Brachytherapie mit denen der konformalen Strahlentherapie bei applizierter Dosis um 72 Gy vergleichbar [Kupelian

2004; Woolsey 2003]. Leitlinienkonform werden bei kombinierter Brachy- und Strahlentherapie Jod-Seeds mit 100 - 120 Gy bzw. eine externe Strahlendosis von 45 - 50 Gy angewandt. Die Kombination mit Hormontherapie und/oder externer Radiatio bei Patienten eines höheren Risikoprofils sollte nur in kontrollierten Studien eingesetzt werden [DGU 2014].

Die HDR-Brachytherapie ist ein temporäres Therapieverfahren, bei der es im Gegensatz zur LDR-Brachytherapie zu keiner permanenten Implantation von Strahlenquellen kommt. Bei der HDR-Brachytherapie wird das sogenannte Afterloading-Verfahren angewandt. Dabei werden transperineal eingebrachte Hohladeln über Applikatoren mit einem Nachladegerät (Afterloader) verbunden. Der Afterloader enthält Iridium-192 als ionisierende Strahlenquelle. Der Eingriff wird gemäß S3-Leitlinie 2 Mal im Abstand von 1 - 3 Wochen wiederholt und findet bevorzugt in Spinalanästhesie statt [DGU 2014].

Die Kombinationstherapie von externer Radiatio und HDR-Brachytherapie kann als primäre Therapieoption beim lokal begrenzten PCa eingesetzt werden [Galalae 2004; Martinez 2005]. Auch Patienten mit mittlerem und hohem Risikoprofil profitieren von einem kombinierten Therapieverfahren [DGU 2014]. Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil wird nur im Rahmen von kontrollierten Studien empfohlen [Grills 2004; Vargas 2006; Yoshioka 2000].

Externe Radiotherapie

Die externe Radiotherapie ist ein Therapieverfahren der Radioonkologie, welche in unterschiedlichen medizinischen Bereichen zur lokalen Kontrolle von malignen Tumoren eingesetzt wird. Die Therapie des PCa beinhaltet eine dreidimensional geplante (3D-konformale), perkutane Strahlentherapie mit einer empfohlenen Dosis von ≥ 72 Gy. Die Strahlenapplikation erfolgt meist fraktioniert mit täglichen Einzeldosen von 1,8 – 2,0 Gy [DGU 2014]. Der Vorteil der Fraktionierung beruht auf der deutlich schlechteren Reparaturfähigkeit maligner Tumorzellen gegenüber benignen Zellen. Die Strahlentoleranz von gesundem Gewebe wird damit um ein Vielfaches gesteigert und die maximale Gesamtdosis kann erhöht werden. Die Dosiserhöhung führt zu einer besseren Tumorkontrolle, birgt jedoch die Gefahr erhöhter strahlenbedingter Toxizität [Kuban 2011].

Eine moderne Form der Bestrahlungstechnik ist die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). Dieses Therapieverfahren ermöglicht im Gegensatz zur konservativen Bestrahlung nicht nur die Modulation der Feldebegrenzungen, sondern

auch die Unterteilung eines Bestrahlungsfeldes in mehrere kleine Sektoren. Innerhalb des Bestrahlungsfeldes kann die Intensität der Strahlungsdosis in den einzelnen Sektoren variiert und an das Zielvolumen präzise angepasst werden. Dies ermöglicht einerseits den gezielten Einsatz höherer Strahlendosis und somit gesteigerter Toxizität in malignem Gewebe. Andererseits sollen mit dieser Technik Risikoorgane vor radiogener Toxizität geschützt werden. Die derzeitige Datenlage lässt eine zuverlässige Aussage zum Vorteil der IMRT gegenüber konformaler Strahlentherapie noch nicht zu [Hummel 2010].

Die externe Radiatio sollte bei Patienten mit lokal begrenztem PCa und erhöhtem Risikoprofil mit einer hormonablativen Therapie (HAT) (siehe 2.2.3) kombiniert werden. Dies führt zu einer verbesserten Überlebensrate. Besonders Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa wird eine zusätzliche HAT empfohlen [DGU 2014].

Nebenwirkungen

Die nahe anatomische Lage der Prostata zu umliegenden Organen wie Rektum, Blase und prostatistische Harnröhre bedingt das Risiko für strahlenassoziierte Toxizität an gesundem Gewebe. Das akute Auftreten von Nebenwirkungen wie Pollakisurie, Dysurie, Obstipation bzw. Diarrhoe und Nausea wird als Frühreaktion bezeichnet. Nebenwirkungen, die 3 Monate nach Ende der Bestrahlung in Erscheinung treten, sind als Spätreaktionen definiert. Dazu gehören Fibrosierungen, Gefäßverengungen, Verhärtungen im Unterhautfettgewebe, Blutungen, Harnröhrenstrikturen sowie Rektumstenosen und Fistelbildungen.

2.2.3 Hormontherapie

Über stimulierende Reize des Hypothalamus und Ausschüttung des Gonadotropin-releasing-Hormons (GnRH) wird die Freisetzung des Luteinisierenden Hormons (LH) der Hypophyse angeregt. LH führt zu einem gesteigerten Testosteronspiegel im Körper. Die Testosteronproduktion des Mannes findet zu 95% im Hoden und 5% in der Nebenniere statt. Die Umwandlung des Testosterons in seinen aktiven Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) geschieht über das Enzym 5-Alpha-Reduktase. DHT bindet im Körper an Androgenrezeptoren und führt neben Proliferation von androgenabhängigen Geweben zu Deprivation der Apoptose.

Als Hormontherapie werden Therapiemaßnahmen bezeichnet, die auf die Senkung des Testosteronspiegels bzw. Blockade des Androgenrezeptors abzielen. Mögliche

Optionen sind dabei die Gabe von GnRH-Analoga, Antiandrogenen, Östrogenen sowie die bilaterale Orchiectomie.

In den letzten Jahren wurden als Standardtherapieverfahren vermehrt GnRH-Analoga zur Androgendeprivation eingesetzt. GnRH-Analoga bewirken eine Überstimulation der Hypophyse und dadurch eine Downregulation der LH-Sekretion. Der Vorteil der GnRH-Therapie gegenüber chirurgischer Kastration beruht auf der Reversibilität der Therapie. Bei Initiation der GnRH-Behandlung kommt es durch Überstimulation der LH-Ausschüttung in der Hypophyse zu einem vorübergehenden Anstieg des Testosteronspiegels (Flare-Up-Phänomen). Die zusätzliche Gabe von Antiandrogenen in den ersten Wochen ist mithin indiziert, um die überschießende Wirkung des Testosterons zu blockieren. Entscheidend ist dabei das Absenken des Serumtestosteronlevels unter Kastrationsniveau (≤ 50 ng/dl). Antiandrogene wirken der Bindung von DHT an Androgenrezeptoren entgegen und verhindern den androgenabhängigen Effekt im Körper. Es werden steroidale (Cyproteronacetat) von nicht-steroidalen (Flutamid, Bicalutamid) Antiandrogenen unterschieden. Die Kombination von GnRH-Analoga bzw. chirurgischer Kastration und Antiandrogenen wird als maximale Androgenblockade (MAB) bezeichnet.

Liegt der Behandlungszeitpunkt vor einer RRP bzw. Strahlentherapie spricht man von einer neoadjuvanten, danach von einer adjuvanten HAT. Als palliative HAT wird die Behandlung zur Verbesserung der Lebensqualität bei progredientem PCa bezeichnet. Die HAT wird bei Patienten mit metastasiertem PCa eingesetzt. Gemäß aktueller S3-Leitlinien sollen symptomatische Patienten eine HAT erhalten, asymptomatischen Patienten kann eine derartige Therapie angeboten werden [DGU 2014].

Die neoadjuvante HAT soll bei lokal begrenztem PCa nicht eingesetzt werden [Yee 2010; Aus 2002; Schulman 2000; Klotz 2003; Kumar 2006]. Durch eine neoadjuvante HAT wird zwar eine Reduktion der Prostata- und Tumorgröße und damit eine verbesserte Operabilität erzielt [Sneller 1992]. Im Gegenzug wird in der Literatur jedoch eine Verschiebung des Gewebes und damit eine erschwerte Operabilität beschrieben [Schulman 1996]. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann die neoadjuvante HAT auch ein nervschonendes Vorgehen erschweren [Paul 2001]. Patienten mit lokal begrenztem PCa, die eine kurative Therapie ablehnen, können nach ausführlicher Aufklärung mit einer HAT therapiert werden [DGU 2014]. Die adjuvante HAT wird beim lokal begrenzten und fortgeschrittenen (keine Lymphknotenmetastasen, PSA im Nullbereich) PCa nicht empfohlen [Messing 1999; Wirth 2004; McLeod 2006].

Typische Nebenwirkungen der HAT werden unter dem Begriff Androgenentzugssyndrom zusammengefasst. Sie beinhalten unter anderem Gewichtszunahme, Hitzewallungen, Gynäkomastie, Schwäche, Anämie, emotionale Instabilität, Libidoverlust bis hin zu Impotenz.

2.2.4 Zeit und PSA-Verlauf zwischen Primärtherapie und Operation

Das Zeitintervall zwischen Primärtherapie und SRP wird in Monaten angegeben. Es wird der Median und Wertebereich angeführt.

In dieser Studie wird der PSA-nadir, also der niedrigste PSA-Wert nach Primärtherapie, in Nanogramm pro Milliliter (ng/ml) angegeben. Es wird der Median und Wertebereich angeführt.

2.3 Patientendaten

2.3.1 Einteilung in Haupt- und Untergruppen

Die Einteilung unseres Patientenkollektivs ermöglicht die Vergleichbarkeit von klinischem Verlauf und Komplikationen prä- und postoperativ. Die Hauptgruppen bilden die SRP- und RRP-Gruppe. Patienten des SRP-Kollektivs wurden anhand präoperativer Therapien in 3 Untergruppen eingeteilt.

- RRP (RRP ohne präoperative Radio-, Brachy- oder HIFU-Therapie)
- SRP (Radiotherapie, Brachytherapie oder HIFU-Therapie)
 - Radiatio (externe Radiotherapie)
 - Brachy (alleinige Brachytherapie oder kombiniert mit externer Radiatio)
 - HIFU (alleinige HIFU-Therapie oder kombiniert mit externer Radiatio)

2.3.2 Alter bei Operation

Das Alter der Patienten wird in Jahren angegeben und als Differenz zwischen Operations- und Geburtsdatum berechnet. In dieser Studie wurden Patienten wie folgt eingeteilt:

- ≤ 60 Jahre
- > 60 und ≤ 65 Jahre
- > 65 und ≤ 70 Jahre
- > 70 Jahre

2.3.3 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) ist ein Orientierungswert zur Beurteilung des Körpergewichts eines Menschen bezogen auf die Körpergröße. Die Berechnung erfolgt mittels dieser Formel:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße in m}^2}$$

Der BMI ist ein von Alter und Geschlecht unabhängiger Wert. Die *World Health Organization (WHO)* definiert das Idealgewicht eines Erwachsenen als einen Bereich zwischen 18,5 und 24,99 kg/m². Laut WHO gilt für Erwachsene folgende Gewichtsklassifikation [WHO 2000]:

Tab. 1 – Definition von Gewichtsklassen der World Health Organization (WHO) anhand des Body-Mass-Index

| Klassifikation | BMI (kg/m ²) | Körpergewicht |
|-----------------------|--------------------------|---------------|
| Starkes Untergewicht | ≤ 16 | |
| Mäßiges Untergewicht | 16 – 17 | Untergewicht |
| Leichtes Untergewicht | 17 – 18,5 | |
| Normalgewicht | 18,5 – 25 | Normalgewicht |
| Präadipositas | 25 – 30 | Übergewicht |
| Adipositas Grad I | 30 – 35 | |
| Adipositas Grad II | 35 – 40 | Adipositas |
| Adipositas Grad III | ≥ 40 | |

BMI = Body-Mass-Index

In unserer Studie wurde das Patientenkollektiv anhand des BMI wie folgt eingeteilt:

- < 25
- 25 – 30
- > 30

2.3.4 Begleiterkrankungen und Charlson-Comorbidity-Index

Als Komorbidität wird in der Medizin das zusätzliche Auftreten von psychischen oder physischen Erkrankungen neben dem Tumorleiden bezeichnet. PCa-Patienten mit Begleiterkrankungen haben ein gesteigertes Operationsrisiko und eine geringere

Lebenserwartung. Begleiterkrankungen haben einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben von Patienten mit diagnostiziertem PCa [Albertsen 2005], deren Erfassung ist daher ein wichtiger Faktor für Therapieentscheidung und Prognoseabschätzung. Die Erhebung internistischer Begleiterkrankungen erfolgt in unserem Studienkollektiv retrospektiv aus der klinischen Patientenakte und vorliegenden Arztbriefen.

Der *Charlson-Comorbidity-Index* wurde 1987 von M. E. Charlson entwickelt und dient der Erfassung von Komorbidität bei solidem Tumorgeschehen [Charlson 1987]. Der Charlson-Comorbidity-Index ist ein gewichteter Index, der die Anzahl und die Schwere der Komorbiditäten miteinbezieht. Dabei wird den vorliegenden Begleiterkrankungen je nach Schweregrad ein Punktwert von 1, 2, 3 oder 6 zugeordnet und additiv die Summe errechnet (siehe Tab. 2). Der Gesamtscore soll das relative Risiko vorhersagen, innerhalb eines Jahres an den Begleiterkrankungen zu versterben.

Tab. 2 – Einteilung des Charlson-Comorbidity-Index. Jeder Begleiterkrankung werden ein bestimmter Punktwert und eine relativ erhöhte 1-Jahres-Mortalität zugeordnet.

| Punktwert | Begleiterkrankung | Relativ erhöhte 1-Jahres-Mortalität |
|------------------|---|--|
| 1 | Myokardinfarkt | $\geq 1,2$ und $\leq 1,5$ |
| 1 | Angeborener Herzfehler | $\geq 1,2$ und $\leq 1,5$ |
| 1 | Periphere vaskuläre Verschlusskrankheit | $\geq 1,2$ und $\leq 1,5$ |
| 1 | Zerebrovaskuläre Erkrankung | $\geq 1,2$ und $\leq 1,5$ |
| 1 | Demenz | $\geq 1,2$ und $\leq 1,5$ |
| 1 | Chronische Lungenerkrankung | $\geq 1,2$ und $\leq 1,5$ |
| 1 | Bindegewebserkrankung | $\geq 1,2$ und $\leq 1,5$ |
| 1 | Ulkerkrankung | $\geq 1,2$ und $\leq 1,5$ |
| 1 | Milde Lebererkrankung | $\geq 1,2$ und $\leq 1,5$ |
| 1 | Diabetes | $\geq 1,2$ und $\leq 1,5$ |
| 2 | Halbseitenlähmung | $\geq 1,5$ und $\leq 2,5$ |
| 2 | Mäßige bis schwere Nierenerkrankung | $\geq 1,5$ und $\leq 2,5$ |
| 2 | Diabetes mit Endorganschädigung | $\geq 1,5$ und $\leq 2,5$ |
| 2 | Solider Zweitumor | $\geq 1,5$ und $\leq 2,5$ |
| 2 | Leukämie | $\geq 1,5$ und $\leq 2,5$ |
| 2 | Lymphom | $\geq 1,5$ und $\leq 2,5$ |
| 3 | Mäßige bis schwere Lebererkrankung | $\geq 2,5$ und $\leq 3,5$ |
| 6 | Metastasierter Zweitumor | ≥ 6 |
| 6 | AIDS | ≥ 6 |

AIDS = Acquired Immunodeficiency Syndrome

Zusätzlich kann der Index altersspezifisch gewichtet werden, indem ein definierter Altersscore zum Gesamtscore addiert wird:

Tab. 3 – Altersspezifische Gewichtung des Charlson-Comorbidity-Index durch Zuordnung eines Punktwerts zu definierten Altersbereichen

| Punktwert | Alter in Jahren |
|-----------|-----------------|
| 0 | 0 bis 49 |
| 1 | 50 – 59 |
| 2 | 60 – 69 |
| 3 | 70 – 79 |
| 4 | 80 – 89 |
| 5 | ≥ 90 |

Dieser modifizierte Charlson-Score soll eine einfache Risikostratifizierung darstellen, der Komorbiditäten und Alter in einem einzigen Score vereint [Charlson 1994].

Tab. 4 – Einteilung des altersadjustierten Charlson-Scores mit Zuordnung eines Komorbiditätsgrades

| Grad | Charlson- Index | Komorbiditätsgrad |
|------|-----------------|-------------------------------|
| 1 | 0 | Keine Erkrankungen |
| 2 | 1-2 | Leichte Erkrankung |
| 3 | 3-5 | Mäßige bis schwere Erkrankung |
| 4 | > 5 | Sehr schwere Erkrankung |

Der Charlson-Score wird in dieser Studie konventionell und altersadjustiert dargestellt.

2.4 Operative Parameter

2.4.1 ASA-Klassifikation

Die ASA-Klassifikation wurde von der *American Society of Anesthesiologists (ASA)* entwickelt und dient der Einschätzung des perioperativen Risikos. Die Einteilung erfolgt in 6 Grade [Dripps 1963], wobei Zwischenstufen wie ASA I-II möglich sind (siehe Tab. 5).

Tab. 5 – Präoperative Risikoeinschätzung der Anästhesie (ASA-Klassifikation)

| ASA- Klassifikation | Einschätzung |
|---------------------|---|
| ASA I | Normaler, gesunder Patient |
| ASA II | Patient mit leichter Allgemeinerkrankung |
| ASA III | Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung |
| ASA IV | Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist |
| ASA V | moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird |
| ASA VI | hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden |

ASA = American Society of Anesthesiologists

In unserem Patientenkollektiv liegen ASA-Klassifikationen \geq IV nicht vor. Patienten werden demnach 3 ASA-Gruppen zugeordnet:

- ASA I
- ASA II: ASA I – II und ASA II
- ASA III: ASA II – III und ASA III

2.4.2 Operationszeit

Die Operationszeit beschreibt die Dauer des chirurgischen Eingriffs und umfasst die Zeit vom ersten Hautschnitt bis zur letzten chirurgischen Naht in Minuten. Es wird der Median und Wertebereich angeführt.

2.4.3 Blutverlust und Transfusionsrate

Der intra- bzw. postoperative Blutverlust kann bei Auftreten einer hypoxischen Anämie die Durchführung von Bluttransfusionen mittels Erythrozytenkonzentraten (EKs) erfordern. Die Angabe des intraoperativen Blutverlustes ist eine grobe quantitative Abschätzung des Operationsteams bezogen auf die Blutmenge im Absaugsystem und in verwendeten Saugmaterialien wie Kompressen, Tupfer und

Bauchtüchern. Aus diesem Grund wird in dieser Studie die Anzahl der intraoperativ transfundierten Patienten und die Anzahl der EKs pro transfundiertem Patient angegeben. Die postoperative Gabe von EKs wurde gemäß Definition als Komplikation (Schweregrad II) in die Clavien-Dindo-Klassifikation miteinbezogen.

2.4.4 Nervschonende Operationstechnik

Die nervschonende Operationstechnik ist ein chirurgisches Verfahren zum bestmöglichen Erhalt der *nervi erigentes*. Die *nervi erigentes*, parasympathische Nervenfasern, entstammen den Rückenmarkssegmenten S2 – S4 und dienen der Steuerung von Blasen- und Rektumentleerung sowie der Erektionsfähigkeit. Die erste nervschonende RRP wurde 1982 von Patrick C. Walsh am *Johns Hopkins Medical Institution* erfolgreich durchgeführt [Walsh 1982]. Bei stetiger Weiterentwicklung der Operationstechnik kann heute bei präoperativer Erektionsfähigkeit und bilateraler Nervschonung eine postoperative Potenz bei jedem 2. Patient erreicht werden [Noldus 2002].

Die nervschonende Operationstechnik zielt darauf ab, die neurovaskulären Bündel in unmittelbarer Nähe beidseits der Prostata zu erhalten. Diese Strukturen von Blutgefäßen und Nervenfasern verlaufen oberhalb der Denonvillier-Faszie bzw. dorsolateral zwischen Prostata und Rektum. Die enge anatomische Beziehung zur Prostatakapsel bedingt die Komplexität des Eingriffs. Zudem führt die Gefahr der unvollständigen Resektion von kapselnahen Tumoren zu einer eingeschränkten Indikationsstellung. Empfohlen wird die Operation gemäß neuester EAU-Leitlinien präoperativ potenten Patienten mit einem Tumorstadium von T1c, Gleason-Score < 7 und PSA-Wert < 10 ng/ml [EAU 2015]. Bei Durchführung einer SRP steht die vollständige Entfernung des PCa-Rezidivs und folglich die Tumorkontrolle im Vordergrund. Bei gut selektiertem Patientengut kann dennoch eine nervschonende Operation gemacht werden. So wurde in einer Studie von Stephenson et al. gezeigt, dass bei 45% von präoperativ erektionsfähigen Patienten die Potenz nach SRP erhalten werden kann [Stephenson 2004].

Patienten unseres Kollektivs wurden hinsichtlich nervschonender Operationstechniken in 3 Gruppen unterteilt:

- Komplette Nervschonung
- Partielle Nervschonung
- Keine Nervschonung

2.4.5 Intraoperative Komplikationen

Bei der Durchführung einer RRP bzw. SRP kann es zu intraoperativen Komplikationen kommen. Dazu zählen operationsspezifische Komplikationen wie Rektum- und Ureterläsionen sowie AV-Blocks, Lungenembolien oder Blutungen als allgemeine Operationskomplikationen. In unserer Studie wurden anhand vorliegender Operationsberichte intraoperative Komplikationen erfasst und die Häufigkeit in der Form n (%) angegeben.

2.5 Pathologische Daten

2.5.1 PSA

Das Prostata spezifische Antigen (PSA) ist eine kallikrein-ähnliche Serinprotease, die von Epithelzellen der Prostata und periurethralen Drüsen gebildet wird. Die Hauptaufgabe des PSA besteht in der enzymatischen Verflüssigung des Ejakulats. 1979 wurde das PSA von der Arbeitsgruppe um Wang erstmals aus dem Seminalplasma isoliert [Wang 1979]. Papsidero et al. wurden ein Jahr später auf das Vorkommen von PSA im Blutserum aufmerksam [Papsidero 1980]. Nach Entwicklung eines sensitiven Verfahrens zur Detektion des Serum-PSA im Jahre 1980 [Kuriyama 1980], wurde die Entwicklung und Umsetzung eines klinisch anwendbaren PSA-Tests rapide vorangetrieben. Heute wird der Test als routinemäßiges Tumorscreening beim älteren Mann eingesetzt. So sollen laut derzeitiger S3-Leitlinie Männer (durchschnittliche Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren) ab dem 45. Lebensjahr über die Möglichkeit der PSA-Untersuchung aufgeklärt werden [DGU 2014].

Der PSA-Wert ist ein organspezifischer, jedoch kein tumorspezifischer Marker. Das PSA kann bei benigner Prostatahypertrophie oder Prostatitis sowie bei malignem PCa erhöht sein. Auch iatrogene Interventionen wie digital-rektale Untersuchung (DRU) oder Biopsie können einen Anstieg des PSA-Serum-Levels bedingen [Yuan 1992]. Der Begriff PSA-Wert bezieht sich auf das im Serum vorliegende Gesamt-PSA. Dabei kann zwischen einer freien (fPSA) und einer gebundenen Form (cPSA), komplexiert an Makromoleküle, unterschieden werden. Der Quotient aus fPSA und cPSA erhöht die Spezifität in der Tumordiagnostik. Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit eines PCa bei sinkendem Anteil des fPSA.

Die Definition von Grenzwerten bezüglich der Höhe des PSA-Wertes unterliegt ständiger Kontroverse in urologischen Fachkreisen. Zumindest bei Patienten bis zum

50. Lebensjahr wurde gezeigt, dass die Höhe des PSA-Wertes direkt proportional mit der Tumorstadium korreliert. Je höher das PSA im Serum, desto größer die Wahrscheinlichkeit eines PCa [Lilja 2011]. Der 1994 von der Forschergruppe um Catalona definierte Grenzwert von 4 ng/ml [Catalona 1994] hat sich als Orientierungswert zur Biopsie-Entscheidung etabliert. Die amerikanische Krebsgesellschaft empfiehlt eine Biopsie-Diagnostik bei Patienten mit Risikofaktoren auch schon bei Werten zwischen 2,5 – 4 ng/ml [Brooks 2010]. Die Entscheidung zur Biopsie-Diagnostik liegt in der Hand des Urologen und wird je Patient hinsichtlich Alter, Risikofaktoren und diagnostischer Parameter individuell abgewogen. Laut aktueller S3-Leitlinie soll ein erhöhter PSA-Wert stetig kontrolliert werden. Die Biopsie-Indikation wird bei erstmaligem PSA-Wert > 4 ng/ml, suspektem Tastbefund oder auffälligem PSA-Anstieg gestellt [DGU 2014].

In der Tumorkologie ist der PSA-Wert wegen seiner hohen diagnostischen Sensitivität ein etablierter Tumormarker. PSA-Untersuchungen sind daher ein wesentlicher Faktor zur Verlaufskontrolle nach erfolgter Primärtherapie, wie z.B. primäre Radiatio. Ziel ist die frühzeitige Erkennung eines klinisch relevanten Rezidivs.

In dieser Studie liegen PSA-Werte der Patienten bei Diagnosestellung (Indikation zur Primärtherapie) und zum Zeitpunkt der Operation vor. Die Einteilung des PSA-Wertes erfolgt in Nanogramm pro Milliliter (ng/ml):

- ≤ 4 ng/ml
- $> 4 - \leq 10$ ng/ml
- > 10 ng/ml

2.5.2 Tumorklassifikation nach TNM-Stadium

Grundlagen

Das Tumorstadium des PCa wird nach der international anerkannten TNM-Klassifikation eingeteilt. Die Größe und Ausbreitung des Primärtumors wird nach Tumorausdehnung (T), Befall lokoregionärer Lymphknoten (N = Nodus) sowie Auftreten von Metastasen (M) klassifiziert und den definierten Tumorstadien zugeordnet. Die TNM-Klassifikation wurde zwischen 1943 und 1952 von Prof. Pierre Denoix des Instituts *Gustave-Roussy* zur Beschreibung von malignen Tumoren entwickelt. Die Klassifizierung wurde für unterschiedliche Tumore angepasst und erstmals 1968 im Buchformat veröffentlicht. Derzeit ist die 7. Auflage der *Union Internationale Contre le Cancer (UICC)* gültig [Wittekind 2010] (siehe Tab. 6).

Tab. 6 – TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) 2010 für das Adenokarzinom der Prostata

| Stadium | Beschreibung |
|---------|---|
| Tx | Keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors möglich. |
| T1 | Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Zufällig im Rahmen einer Prostataoperation gefunden (Inzidentaltumor). |
| T1a | Der Tumor befällt < 5 % des Gewebes. |
| T1b | Der Tumor befällt > 5 % des Gewebes. |
| T1c | Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert. |
| T2 | Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel und ist tastbar. |
| T2a | Der Tumor befällt < 50 % eines Seitenlappens. |
| T2b | Der Tumor befällt > 50 % eines Seitenlappens. |
| T2c | Der Tumor befällt beide Seitenlappen. |
| T3 | Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet. |
| T3a | Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet ohne die Samenblasen zu befallen. |
| T3b | Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt zumindest eine Samenblase. |
| T4 | Der Tumor befällt Nachbarstrukturen oder ist fixiert. |
| Nx | Keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen möglich. |
| N0 | Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten. |
| N1 | Metastasen in den regionären Lymphknoten. |
| M0 | Keine Fernmetastasen nachweisbar. |
| M1 | Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet. |
| M1a | Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten). |
| M1b | Metastasen in den Knochen. |
| M1c | Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen. |

T = Tumorausdehnung; N = Nodulus; M = Metastase

Biopsie

Die Stanzbiopsie ist ein invasives diagnostisches Verfahren zur Gewinnung von Prostatagewebe. Gemäß EAU-Leitlinien gilt die histopathologische Untersuchung des gewonnenen Materials als Goldstandard in der Diagnosestellung des PCa [EAU 2015]. Die Indikation zur Biopsie wird laut derzeitiger S3-Leitlinie bei erstmaligem PSA-Wert > 4 ng/ml, suspektem Tastbefund oder auffälligem PSA-Anstieg gestellt [DGU 2014].

Heutzutage wird die Stanzbiopsie transrektal ultraschall-gesteuert oder transperineal durchgeführte [Hara 2008; Takenaka 2008]. Die häufiger verwendete transrektale Technik geht auf die sonografisch-kontrollierte Sextantenbiopsie von Hodge et al. aus dem Jahre 1989 zurück [Hodge 1989]. Die Anzahl der Stanzen wird nach aktuellem Stand dem vorliegendem Prostatavolumen angepasst und sollte bei einem Volumen von 30 – 40 ml mindestens 8 Stanzen entsprechen [EAU 2015].

In unserer Studie wurde die Biopsie und damit die Diagnose des PCa meist außerhalb des Klinikums rechts der Isar gestellt. Das klinische Tumorstadium (gekennzeichnet durch ein vorangestelltes *c*) wurde retrospektiv aus der vorliegenden Patientenakte erfasst. Die Einteilung der Patienten lautet wie folgt:

- cT1
- cT2
- cT3
- cT4

Pathologische Klassifikation

Nach erfolgter RRP wird das entnommene Präparat vom Pathologen histologisch untersucht und das vorliegende PCa gemäß der TNM-Klassifikation einem Tumorstadium zugeordnet. Diese Studie teilt Patienten anhand ihres pathologischen Tumorstadiums (gekennzeichnet durch ein vorangestelltes *p*) wie folgt ein:

- pT2
- pT3a
- pT3b
- pT4

Bei allen Patienten unserer Studie wurde eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Die Klassifizierung erfolgt nach dem Status des Lymphknotenbefalls:

- pN0
- pN1

Das Vorhandensein von Metastasen galt in unserer Studie als Ausschlusskriterium. (siehe 2.1). Bei allen untersuchten Patienten liegt daher eine M0-Situation vor.

2.5.3 Gleason-Score

Der Gleason-Score ist ein histologisches Beurteilungssystem des Adenokarzinoms der Prostata. Neben der TNM-Klassifikation und der Beurteilung des Resektionsrandes zählt der Gleason-Score zu einem wichtigen unabhängigen prognostischen Faktor hinsichtlich biochemischen Rezidivs und tumorspezifischer Mortalität.

Die Erstbeschreibung erfolgte 1966 durch den Pathologen Donald F. Gleason [Gleason 1966]. Die aktuellste Version eines modifizierten Gleason-Scores wurde 2005 von der *International Society of Urological Pathology (ISUP)* publiziert [Epstein 2005]. Zur Beurteilung des histologischen Präparates werden die Drüsenarchitektur und dessen Differenzierungsmuster herangezogen. Dem Differenzierungsmuster werden 5 Grade zugeordnet, wobei Grad 1 einem gut differenzierten und Grad 5 einem entdifferenzierten Tumor entspricht [Gleason 1966]. Für die Klassifizierung ist das häufigste (primär), zweithäufigste (sekundär) und aggressivste (tertiäre) Differenzierungsmuster entscheidend. Dabei gibt es Unterschiede in der Beurteilung von Biopsie-Material und RRP-Präparat.

Bei der Beurteilung des Biopsie-Materials wird das primäre und tertiäre Differenzierungsmuster berücksichtigt. Die gebildete Summe stellt folglich den Gleason-Score dar. So ergibt sich z.B. ein Gleason-Score 8 (3+5) bei Tumoranteilen von 60% Grad 3, 30% Grad 2 und 10% Grad 5. Bei Vorliegen von nur einem Differenzierungsmuster in allen Proben wird der definierte Grad verdoppelt. Bei alleinigen Biopsie-Proben von Grad 3 folgt z.B. ein Gleason-Score von 6 (3+3).

Zur Feststellung des Gleason-Scores von RRP-Präparaten wird das primäre und sekundäre Differenzierungsmuster aufsummiert. Zusätzlich soll laut den neuesten Richtlinien auch das Vorliegen eines tertiären Differenzierungsmusters angeführt werden, da dies eine schlechtere Prognose bedingt [Epstein 2005].

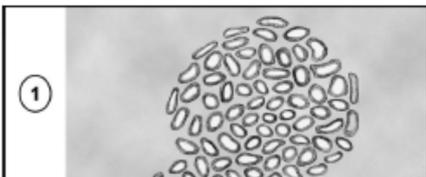
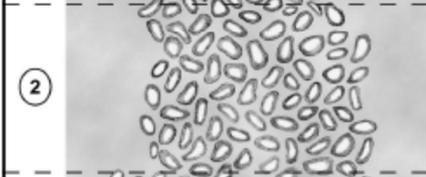
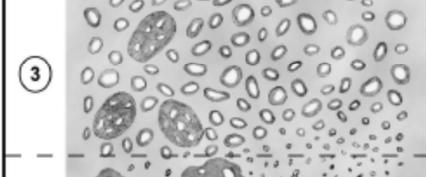
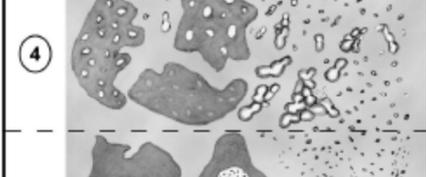
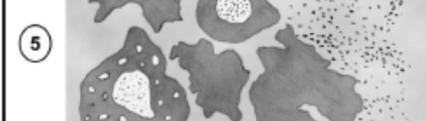
| | Gleason-Grad | Morphologische Kriterien |
|---|--------------|---|
|  | 1 | Scharf begrenzter Knoten; Drüsen gleichförmig, dicht gepackt und mittelgroß |
|  | 2 | Nicht ganz scharf begrenzter Knoten; Drüsen locker und ungleichmäßig |
|  | 3 | Unschärfer Knoten; Drüsen klein und ungleichmäßig; evtl. kleine solide Bezirke |
|  | 4 | Tumorbereich unscharf; Drüsen meist ohne Innenraum; verschmolzene, solide Bezirke |
|  | 5 | Tumorbereich unscharf; keine klaren Drüsen; solide Bezirke; weitere Veränderungen |

Abb. 1 – Schematische Darstellung und Beschreibung des modifizierten Gleason-Gradings anhand morphologischer Kriterien [Epstein 2005]

In dieser Studie erfolgt die Einteilung der Patienten anhand des Gleason-Scores bei Prostatabiopsie in folgende Gruppen:

- Gleason ≤ 6
- Gleason 7
- Gleason ≥ 8

2.5.4 Tumorausdehnung und Residualtumor-Status

Tumorausdehnung

Die Tumorausdehnung des PCa wird in der TNM-Klassifikation beschrieben und kann den Wert T1 – T4 annehmen (siehe 2.5.2). Dabei sind die Tumorstadien T1 – T2 bei gleichzeitigem Vorliegen eines M0- und N0-Status als lokal begrenztes PCa definiert. Der Terminus *lokal fortgeschritten* bedingt die Überschreitung der

Prostatakapsel ohne Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen (T3 – 4, N0, M0).

In unserer Studie gilt das Vorliegen eines metastasierten Status (M1) als Ausschlusskriterium (siehe 2.1). Anhand des Prostatektomie-Präparates wurden die Kriterien \leq pT2 und pN0 als *organbegrenzt* definiert und die Häufigkeit des Vorliegens dieser Kriterien in der Form n (%) angegeben.

Residualtumor-Status

Der Residualtumor-Status (R-Status) ist eine pathologische Einteilung über die Tumorfreiheit im chirurgischen Resektionsrand des Prostatektomie-Präparates. Der R-Status ist ein unabhängiger prognostischer Faktor für ein biochemisches Rezidiv nach RRP [Karakiewicz 2005].

Dabei weist R0 auf einen karzinomfreien und R1 auf karzinomhaltigen Resektionsrand hin. Kann intraoperativ makroskopisch-sichtbares Tumorgewebe nicht entfernt werden, meist auf Grund topographischer Nähe zu lebenswichtigen Organen, gilt dies als R2-Status. Sind die Absetzungsränder beschädigt und eine Beurteilung nicht möglich, vergibt der Pathologe einen Rx-Status. Positive Absetzungsränder können sich an einer (unifokal) oder mehreren (multifokal) Stellen des Resektionsrandes befinden. Diese Angabe erhöht die Aussagekraft über das Ausmaß des R1-Status. Patienten der vorliegenden Studie wurden anhand des Pathologie-Berichtes wie folgt eingeteilt:

- RX: Vorliegen von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
- R0: kein Residualtumor
- R1: mikroskopisch sichtbarer Residualtumor
 - R1: unifokal
 - R1: multifokal

2.5.5 Anzahl der extrahierten Lymphknoten

In vorliegender Studie wurde bei allen Patienten eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Die Hauptkomplikation nach erfolgter Lymphknotenentfernung ist die Bildung von Lymphozelen. Die Rate an postoperativen Lymphozelen beträgt laut aktueller S3-Leitlinie 10 – 18% [DGU 2014] und korreliert stark positiv mit der Anzahl an extrahierten Lymphknoten sowie der Durchführung einer erweiterten pelvinen Lymphadenektomie (*extended pelvic lymph node dissection – ePLND*) [Musch 2008; Briganti 2006].

Hinsichtlich der Anzahl der entfernten Lymphknoten pro Patient wurde das vorliegende Patientenkollektiv wie folgt eingeteilt:

- < 10 entfernte Lymphknoten
- ≥ 10 entfernte Lymphknoten

Die Anzahl der entfernten und die Anzahl der befallenen Lymphknoten wurden in Form von Mittelwert (Wertebereich) dargestellt.

2.5.6 Prostatagewicht

Das Gewicht der Prostata wird anhand des Prostatektomie-Präparates bestimmt und mit der Einheit Gramm angegeben. Die Einteilung erfolgte in unserer Studie wie hier gezeigt:

- < 30 g
- ≥ 30 g und < 50 g
- ≥ 50 g und < 80 g
- ≥ 80 g

2.6 Erfassung der Komplikationen

2.6.1 Definition von Komplikationen

Die Definition von Komplikationen ist eine von zehn Qualitätseigenschaften der Martin-Kriterien (siehe 2.6.3). Die Angabe von Definitionen bezüglich postoperativer Morbidität wird in den meisten urologischen Studien vernachlässigt [Donat 2007].

Wichtige Komplikationen werden in unserer Studie wie folgt definiert:

- **Anastomoseninsuffizienz**
mangelnde Verschlussfähigkeit der geschaffenen Anastomose zwischen Harnröhre und Harnblase nach Prostatektomie. Laut Stolzenburg et al. beträgt die Katheterliegezeit dabei > 14 Tage bei nachgewiesenem Extravasat im Zystogramm [Stolzenburg 2006] und wird als prolongierte Katheterliegezeit bezeichnet.
- **Anastomosenstriktur**
operationsbedingte Verengung der geschaffenen Anastomose zwischen Harnröhre und -blase nach Prostatektomie
- **Arrhythmie**
neu aufgetretene Störung der Herzaktion wie ventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflattern und Vorhofflimmern

- **Harnverhalt nach Katheterentfernung**
Unfähigkeit der spontanen Harnblasenentleerung nach Entfernung des Dauerkatheters und konsekutiver Harnstau
- **Harnwegsinfekt**
symptomatische Infektion der ableitenden Harnwege mit Nachweis von Krankheitserregern
- **Hämatom**
intra- oder postoperative Ansammlung von Blut im Bereich des Operationsgebiets auf Grund von Nachblutungen
- **Ileus**
reaktive operationsassoziierte Lähmung der Darmmuskulatur mit Sistieren der Peristaltik und Meteorismus
- **Lymphozele**
intra- oder postoperative Ansammlung von Lymphflüssigkeit in Form von Zysten nach Lymphadenektomie
- **Rektumverletzung**
operationsbedingte Läsion der Wandschichten des intra- bzw. extraperitoneal liegenden Rektums

2.6.2 Clavien-Dindo-Klassifikation

Die Clavien-Dindo-Klassifikation ist ein standardisiertes Erfassungssystem zur Einteilung des Schweregrads von postoperativen Komplikationen. Die erste Fassung dieser Klassifikation von Clavien im Jahre 1992 [Clavien 1992], wurde 2004 gemeinsam mit Dindo [Dindo 2004] zur heute gültigen Klassifikation mit 5 Schweregraden modifiziert (siehe Tab. 7). Gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation gilt jede Abweichung vom postoperativen Verlauf als Komplikation. Dabei wird die Art der Therapie als Maß für den Schweregrad der Komplikation herangezogen. Je invasiver die Methode zur Korrektur der Komplikation, desto höher der Schweregrad. Eine objektive Validierung ist damit möglich und liegt nicht wie früher im Ermessen des Dokumentars. Die Clavien-Dindo-Klassifikation wird heutzutage in den meisten Studien zur Evaluation von Komplikationen nach RRP verwendet.

Tab. 7 – Clavien-Dindo-Klassifikation mit 5 Schweregraden

| Schweregrad | Definition |
|-------------|--|
| Grad I | Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit pharmakologischer, chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention. In diese Gruppe fallen auch Wundinfektionen, die am Patientenbett behandelt werden. Erlaubt: Medikamente (z.B. Antipyretika, Antiemetika, Analgetika), Physiotherapie |
| Grad II | Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als in Grad I erlaubten Medikamenten (inkl. Bluttransfusionen und parenterale Ernährung) |
| Grad III | Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention |
| IIIa | in Lokalanästhesie |
| IIIb | in Allgemeinnarkose |
| Grad IV | Lebensbedrohliche Komplikation (inkl. zentralnervöse Komplikation) mit der Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlung |
| IVa | Dysfunktion eines Organs (inkl. Dialyse) |
| IVb | Multiorganversagen |
| Grad V | Tod des Patienten |
| "d" | Leidet der Patient an einer Komplikation, die über den Zeitraum von 30 Tagen anhält, wird das Suffix "d" dem entsprechenden Grad angefügt. Eine Nachsorge des Patienten zur Dokumentation des Verlaufs ist indiziert. |

2.6.3 Martin-Kriterien

Die Martin-Kriterien sind 10 Qualitätskriterien (siehe Tab. 8), die bei der Erfassung postoperativer Komplikationen in klinischen Studien erfüllt werden sollen [Martin 2002]. Die Einhaltung dieser Kriterien soll die Erfassung, Darstellung und Auswertung von Komplikationsdaten standardisieren.

Tab. 8 – Anwendung der Martin-Kriterien in vorliegender Studie

| Martin-Kriterien | Angabe in Studie |
|---|--|
| 1. Methode der Datenerfassung | prospektive Datenerfassung u. retrospektive Klassifizierung/Auswertung |
| 2. Dauer des Erfassungszeitraumes | Potenz: 6, 12, 24 und 36 Monate nach stationärer Entlassung Kontinenz: 6 und 12 Monate nach stationärer Entlassung Komplikationen: Erfassungszeitraum 30 Tage nach Operation |
| 4. Definition von Komplikationen | Komplikationen werden definiert (siehe 2.6.1) |
| 5. Mortalitätsrate u. Todesursachen | Mortalitätsrate wird angegeben |
| 6. Morbiditätsrate u. Gesamtzahl der Komplikationen | Morbiditätsrate u. Gesamtzahl der Komplikationen werden angegeben |
| 7. Eingriffsspezifische Komplikationen | Eingriffsspezifische Komplikationen werden angegeben |
| 8. Schweregrad der Komplikationen | Einteilungssystem: Clavien-Dindo-Klassifikation (siehe 2.6.2) |
| 9. Aufenthaltsdauer | Angabe der stationären Aufenthaltsdauer |
| 10. Risikofaktoren in Auswertung inkludiert | Risikofaktoren: Begleiterkrankungen und/oder abdominelle Voroperationen |

Nur ein geringer Anteil an Publikationen zu Komplikationen nach RRP erfüllen diese Kriterien [Loppenberg 2011]. In vorliegender Studie können 10 von 10 Martin-Kriterien angegeben werden (siehe Tab. 8).

2.7 Postoperative Parameter

2.7.1 Hämoglobin-Konzentration

Die Hämoglobin-Konzentration ist ein Laborparameter zur Erfassung von Anämien. Der Verlauf der Hämoglobin-Konzentration mit der Einheit Gramm pro Deziliter (g/dl) wurde bei Patienten unseres Kollektivs vor und nach RRP regelmäßig kontrolliert. Der präoperative und der niedrigste postoperative Hämoglobin-Wert wurden in dieser Studie berücksichtigt. Zudem wurde die Differenz zwischen prä- und postoperativem (niedrigsten) Hämoglobin-Wert angegeben.

2.7.2 Katheterliegezeit

Nach einer Prostatektomie wird ein Dauerkatheter in die Harnblase eingelegt. Der Katheter ist für die komplikationslose Heilung der geschaffenen Anastomose zwischen Harnröhre und Harnblase notwendig. Nach etwa 6 – 8 Tage kann der Katheter bei unauffälligem Zystogramm entfernt werden. Das Vorliegen eines Extravasats macht ein Verbleiben des Dauerkatheters erforderlich. Als prolongierte Katheterliegezeit wird ein Zeitraum von > 14 Tagen definiert [Stolzenburg 2006].

In unserer Studie wird die Häufigkeit eines auffälligen Zystogramms und die Entlassung mit Dauerkatheter in der Form n (%) angegeben. Die Katheterliegezeit wird in Tagen angegeben und als Median und Wertebereich angeführt. Zudem wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt:

- ≤ 14 Tage: regelrechte Katheterliegezeit
- > 14 Tage: prolongierte Katheterliegezeit

2.7.3 Stationäre Aufenthaltsdauer

Die stationäre Aufenthaltsdauer ist der Zeitraum zwischen Aufnahme- und Entlassungsdatum und wird in Tagen als Median und Wertebereich angeführt.

2.7.4 Follow-Up

Als Follow-Up wird die Datenerhebung nach erfolgter Operation und stationärem Aufenthalt bezeichnet. Dabei wurden Fragebögen zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität (QLQ-C30), Harninkontinenz und Potenz (IIEF-6) im Verlauf von 3, 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten verschickt. Die Patienten wurden gebeten diese ausgefüllt in einem beigelegten, frankierten Rückumschlag zurückzusenden. So konnte die postoperative Morbidität ermittelt werden.

Der Zeitraum des Follow-Ups wird in dieser Studie in Monaten als Median (Range) angeführt.

2.8 Subjektive Patientendaten

2.8.1 Lebensqualität

Lebensqualität bezeichnet das „vollständige körperliche, seelische und soziale Wohlbefinden eines Menschen und nicht nur die Abwesenheit von Krankheit und Gebrechen“ [WHO 1946]. Diese Definition wurde 1946 von der *World Health*

Organization (WHO) geprägt und beschreibt das Wohlergehen eines Menschen in seiner Gesamtsituation.

Der Erfolg einer PCa-Behandlung, neben vollständiger und komplikationsloser Tumorentfernung, ist insbesondere auch durch den individuellen Umgang der Patienten mit ihrer Erkrankung bestimmt. Dies wurde in vorliegender Studie mit dem Fragebogen *Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)* evaluiert. Der QLQ-C30 wurde von der *Quality of Life Group (QoL-Group)* der *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* im Jahre 1993 entwickelt [Aaronson 1993] und wird seitdem für klinisch-onkologische Studien vor allem im europäischen Raum herangezogen. Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen mit unterschiedlichen Mehrfach-Item-Skalen und Einzel-Item-Maßen. Dabei werden die Dimensionen Schmerz, emotionale und kognitive Befindlichkeit, Arbeitsfähigkeit, soziale und finanzielle Belastung, allgemeine somatische Beschwerden (z.B. Müdigkeit) sowie globaler Gesundheitszustand und Lebensqualität abgefragt.

Unsere Studie untersucht lediglich die Globalmaße aktueller Gesundheitszustand und Lebensqualität. Die Patienten wurden gebeten die Frage 29 und 30 des QLQ-C30 bei Verwendung einer 7-stufigen Skala (1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „ausgezeichnet“) zu beantworten:

- **Gesundheitszustand** (Frage 29):
„Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“
- **Lebensqualität** (Frage 30)
„Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“

Die Auswertung erfolgt anhand der publizierten Vorschriften der EORTC [Fayers 2001].

2.8.2 Kontinenz

Die Harninkontinenz ist gemäß der *International Continence Society (ICS)* definiert als „jeglicher, unwillkürliche Urinverlust“ [Abrams 2002].

Präoperative Kontinenz

Bei stationärer Aufnahme zur operativen Therapie wurden Patienten unserer Studie gebeten den Fragebogen *International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form 2004 (ICIQ-SF 2004)* auszufüllen. Der ICIQ-SF ermöglicht eine einfache

und schnelle Erfassung der subjektiven Harninkontinenz und dessen assoziierte Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten.

1998 wurde die Entwicklung dieses Fragebogens bei der ersten Tagung des von der WHO gestützten *International Consultation on Incontinence (ICI)* in Monaco initiiert [Chancellor 1999]. Ziel des Gremiums war die international standardisierte Erfassung der Harninkontinenz mittels eines leicht verständlichen und universell einsetzbaren Fragebogens. Heute ist der ICIQ-SF in 30 Sprachen verfügbar und auch für den deutschen Sprachraum validiert.

Der ICIQ-SF beinhaltet neben einer unbewerteten Frage bezüglich der Umstände des Urinverlusts drei verschiedene Fragen zu Häufigkeit (0 – 5 Punkte) und Menge (0 – 6 Punkte) des Harnverlustes sowie zu dessen Einfluss auf die Lebensqualität (0 – 10 Punkte). Der Gesamtscore wird aus der Summe der gewerteten Fragen gebildet und liegt zwischen 0 und 21 Punkten.

1. Wie oft kommt es bei Ihnen zu unwillkürlichem Urinverlust?

- Nie
- Einmal pro Woche oder seltener
- Zwei- bis dreimal pro Woche
- Einmal täglich
- Mehrmals täglich
- Ständig

2. Wie hoch ist der Urinverlust?

- Kein Urinverlust
- Eine geringe Menge
- Eine mittelgroße Menge
- Eine große Menge

3. Wie stark ist Ihr Leben durch den Urinverlust beeinträchtigt?

- | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| <input type="checkbox"/> |
| gar nicht | | | | | | | | | | stark |

4. Wann kommt es zu Urinverlust?

- Zu keiner Zeit
- Bevor Sie die Toilette erreichen können
- Beim Husten, Niesen, Laufen usw.
- Im Schlaf
- Bei körperlicher Anstrengung und Sport
- Nach dem Wasserlassen
- Aus keinem ersichtlichen Grund
- Urinverlust tritt ständig auf

In vorliegender Studie liegt der Cut-off des Gesamtscores bei 6 Punkten:

- Kontinenz: < 6 Punkte
- Inkontinenz: \geq 6 Punkte

Kontinenz im Follow-Up

Im Verlauf von 6 und 12 Monaten nach stationärem Aufenthalt wurde den Patienten ein Fragebogen bezüglich postoperativer Kontinenz zugeschickt. Dieser Bogen dient der Evaluation zu Häufigkeit des Wasserlassens, subjektiver Einschätzung der Kontinenz, Vorlagengebrauch, möglichen Therapien bei Inkontinenz und Art der möglichen Inkontinenz (Belastungsinkontinenz oder Dranginkontinenz).

1. Wie oft gehen Sie zum Wasserlassen auf die Toilette pro Tag/Nacht?

| Tag | Nacht |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 1-3 Mal | <input type="checkbox"/> Nie |
| <input type="checkbox"/> 4-6 Mal | <input type="checkbox"/> 1 Mal |
| <input type="checkbox"/> 7-9 Mal | <input type="checkbox"/> 2 Mal |
| <input type="checkbox"/> 10-12 Mal | <input type="checkbox"/> 3 Mal |
| <input type="checkbox"/> mehr als 12 Mal | <input type="checkbox"/> 4 Mal |
| | <input type="checkbox"/> mehr als 4 Mal |

2. Empfinden Sie sich selbst als:

- vollständig kontinent
- weitgehend kontinent
- überwiegend inkontinent
- vollständig inkontinent

3. Wie viele Vorlagen benötigen Sie pro Tag/Nacht?

| Tag | Nacht |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> keine Sicherheitsvorlage | <input type="checkbox"/> keine Sicherheitsvorlage |
| <input type="checkbox"/> eine kleine Vorlage sicherheitshalber | <input type="checkbox"/> eine kleine Vorlage sicherheitshalber |
| <input type="checkbox"/> 1 Vorlage | <input type="checkbox"/> 1 Vorlage |
| <input type="checkbox"/> 2 Vorlagen | <input type="checkbox"/> 2 Vorlagen |
| <input type="checkbox"/> 3 Vorlagen | <input type="checkbox"/> 3 Vorlagen |
| <input type="checkbox"/> 4 Vorlagen und mehr | <input type="checkbox"/> 4 Vorlagen und mehr |

4. Falls Sie Vorlagen benutzen, wie sind diese Vorlagen nach Benutzung?

| tagsüber | nachts |
|----------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> trocken | <input type="checkbox"/> trocken |
| <input type="checkbox"/> feucht | <input type="checkbox"/> feucht |
| <input type="checkbox"/> nass | <input type="checkbox"/> nass |

6. Wann haben Sie nach der Operation die bestmögliche Kontinenz erreicht?

- bereits bei Entlassung
- während der Anschlussheilbehandlung
- nach bis zu 3 Monaten
- nach bis zu 6 Monaten

7. Sind bei Ihnen seit der Prostataentfernung folgende Erkrankungen aufgetreten?

- keine der folgenden Erkrankungen
- Bandscheibenvorfall
- zusätzliche Stuhlinkontinenz
- Schlaganfall

8. Erfolgt wegen der Inkontinenz aktuell eine Therapie?

- Ja
- Nein

Wenn ja, welche?

- 1. Medikamente (Welche? _____)
- 2. Penisklemme
- 3. Ableitende Mittel (z.B. Katheter)
- 4. Rehabilitation (z.B. Beckenbodentraining)
- 5. Elektrostimulation
- 6. Operative Revision (künstlicher Schließmuskel)
- 7. Unterspritzung (z.B. Macroplastique, Kollagen)
- 8. Andere Maßnahmen: _____

9. Welche dieser oben genannten Behandlungsformen hat bei Ihnen zum größten Erfolg geführt?

Nummer: _____

10. Verspüren Sie ständigen Harndrang?

- Ja
- Nein

11. Haben Sie bei Harndrang Probleme den Harn noch längere Zeit zurückzuhalten?

- Ja
- Nein

12. Haben Sie Schmerzen/Brennen beim Wasserlassen?

- Ja
- Nein

Wenn Sie überhaupt keinen Urin verlieren,
Machen sie bitte weiter mit → Frage 18

13. Bei welcher der folgenden Tätigkeiten verlieren Sie Urin?

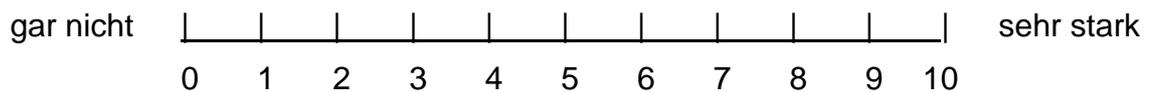
- Husten/Niesen
- schwer Heben (z.B. Einkaufskorb, Wasserkiste)
- Treppensteigen
- Laufen
- Aus dem Sitzen aufstehen
- Sitzen
- Liegen
- Andere Situation: _____

14. Gibt es eine tageszeitliche Änderung der Inkontinenz?

- Keine
- im Tagesverlauf zunehmend
- im Tagesverlauf abnehmend
- Andere: _____

15. Wie sehr beeinflusst die Inkontinenz Ihre Gedanken?

(Auf eine Skala von 0 – 10):



16. Wie hoch schätzen Sie Ihre eigenen monatlichen Kosten für die Inkontinenzversorgung aktuell ein?

(Bitte Zahlenwert in Euro angeben) _____ €

17. Welche der folgenden Faktoren beeinträchtigen Sie wie stark in Ihrer Lebensqualität?

| | gar nicht | | | | | | | | | | sehr stark | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| • Inkontinenz | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| • Prostatakrebs | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| • andere Erkrankung welche? _____ | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

Fragen zur Kontinenz (Fähigkeit, Urin halten zu können)

17.a Wie oft kommt es bei Ihnen zu unwillkürlichem Urinverlust?

- Nie
- Einmal pro Woche oder seltener
- Zwei- bis dreimal pro Woche
- Einmal täglich
- Mehrmals täglich
- Ständig

17.b Wie hoch ist der Urinverlust?

- Kein Urinverlust
- Eine geringe Menge
- Eine mittelgroße Menge
- Eine große Menge

17.c Wie stark ist Ihr Leben durch den Urinverlust beeinträchtigt?

- | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| <input type="checkbox"/> |
| gar nicht | | | | | | | | | stark | |

**Die Fragen 18-20 beantworten bitte nur die Patienten,
die aktuell keinen Urin mehr verlieren:**

18. Wie belastend war für Sie rückwirkend betrachtet die Zeit der Inkontinenz?

- hat mich gar nicht belastet
- hat mich kaum belastet
- war für mich eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität
- war für mich eine unerträgliche Lebenssituation

19. Bestand bei Ihnen nach der Prostataentfernung eine erhöhte Restharnbildung?

- Ja
- Nein

20. Wurden wegen dieser hohen Restharnmengen therapeutische Maßnahmen ergriffen?

- Ja
- Nein

Wenn **Ja**, welche?

- Medikamentös _____
- Katheter (Bauchdecke, Harnröhre)
- Schlitzung
- Physiotherapie
- Einmalkatheterismus (ISEK)
- regelmäßige Dehnung der Harnröhre
- Andere therapeutische Maßnahmen: _____

Die postoperative Inkontinenz wird in dieser Studie definiert als der Gebrauch von > 1 Vorlage pro Tag und/oder jede feuchte/nasse Vorlage zum Zeitpunkt der Befragung. Die Unterteilung des Patientenkollektivs findet wie folgt statt:

- Kontinenz: ≤ 1 Vorlage pro Tag und zu jedem Zeitpunkt trocken
- Inkontinenz: > 1 Vorlage pro Tag und/oder jede feuchte/nasse Vorlage

2.8.3 Potenz

Die erektile Dysfunktion (ED) ist nach dem *National Institutes of Health (NIH)* definiert als die „Unfähigkeit eine für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erlangen bzw. zu halten“ [National 1992].

Präoperative Potenz

Bei stationärer Aufnahme beantworteten unsere Patienten den Fragebogen *International Index of Erectile Function – 6 (IIEF-6)* hinsichtlich ihrer subjektiv eingeschätzten Erektionsfähigkeit. Der 1997 von der Forschergruppe um Rosen erstbeschriebene IIEF-Fragebogen ist ein kurzes, reliables und valides Messinstrument zur subjektiven Evaluation der männlichen Sexualfunktion [Rosen 1997]. Der anfänglich eingeführte IIEF-15 umfasst 15 Fragen bezüglich Erektionsfähigkeit, Orgasmusfähigkeit, sexuelles Verlangen, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und allgemeine Zufriedenheit.

In dieser Studie wurde die kürzere Version IIEF-6 mit lediglich 6 Fragen verwendet. Die Fragen zielen auf die Domäne der Erektionsfähigkeit ab und evaluieren die Zuversicht eine Erektion zu bekommen, die Häufigkeit und Härte einer Erektion, die Fähigkeit und Häufigkeit der Aufrechterhaltung einer Erektion und die Möglichkeit zur Penetration beim Sexualverkehr. Die Antworten sollten sich auf den Zeitraum der letzten 4 Wochen beziehen. Dabei besteht jede Antwort mit Ausnahme von Frage 6 (1 – 5 Punkte) aus einer Skala von 0 – 5 Punkten.

1. Wie oft waren Sie während der letzten 4 Wochen in der Lage, während sexueller Aktivitäten eine Erektion zu bekommen.
 - Keine sexuelle Aktivität (0 Punkte)
 - Fast nie/nie (1 Punkt)
 - Gelegentlich (weniger als 50%) (2 Punkte)
 - Öfter (etwa 50%) (3 Punkte)
 - Meist (deutlich öfter als 50%) (4 Punkte)
 - Fast immer/immer (5 Punkte)

2. Wenn Sie während der letzten 4 Wochen bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für eine Penetration?

- Keine sexuelle Aktivität (0 Punkte)
- Fast nie/nie (1 Punkt)
- Gelegentlich (weniger als 50%) (2 Punkte)
- Öfter (etwa 50%) (3 Punkte)
- Meist (deutlich öfter als 50%) (4 Punkte)
- Fast immer/immer (5 Punkte)

Die nächsten Fragen beziehen sich auf die Erektionen, die Sie möglicherweise während des Geschlechtsverkehrs gehabt haben.

3. Wenn Sie während der letzten 4 Wochen versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft waren Sie in der Lage, Ihre Partnerin zu penetrieren (in sie einzudringen)?

- Keine sexuelle Aktivität (0 Punkte)
- Fast nie/nie (1 Punkt)
- Gelegentlich (weniger als 50%) (2 Punkte)
- Öfter (etwa 50%) (3 Punkte)
- Meist (deutlich öfter als 50%) (4 Punkte)
- Fast immer/immer (5 Punkte)

4. Wie oft waren Sie während der letzten 4 Wochen beim Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrechtzuerhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?

- Keine sexuelle Aktivität (0 Punkte)
- Fast nie/nie (1 Punkt)
- Gelegentlich (weniger als 50%) (2 Punkte)
- Öfter (etwa 50%) (3 Punkte)
- Meist (deutlich öfter als 50%) (4 Punkte)
- Fast immer/immer (5 Punkte)

5. Wie schwierig war es während der letzten 4 Wochen beim Geschlechtsverkehr Ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrechtzuerhalten?

- Kein Versuch (0 Punkte)
- Extrem schwierig (1 Punkt)
- Sehr schwierig (2 Punkte)
- Schwierig (3 Punkte)
- Nicht sehr schwierig (4 Punkte)
- Kein Problem (5 Punkte)

15. Wie würden Sie während der letzten 4 Wochen Ihre Zuversicht einschätzen, eine Erektion zu bekommen und zu halten?

- Sehr gering (1 Punkt)
- Gering (2 Punkte)
- Mäßig (3 Punkte)
- Stark (4 Punkte)
- Sehr stark (5 Punkte)

Der Gesamtscore wird aus der Summe der Punkte je Frage gebildet, wobei Werte zwischen 1 und 30 erreicht werden können. Eine höhere Punktezahl weist auf eine bessere erektile Funktion hin. Folgende Abstufung anhand des Gesamtscores wird verwendet:

- 26 – 30 Punkte: keine ED
- 22 – 25 Punkte: milde ED
- 11 – 21 Punkte: moderate ED
- ≤ 10 Punkte: schwere ED

Als Cut-off hinsichtlich ED wird in dieser Studie ein Wert von 22 Punkten definiert:

- ≥ 22 Punkte: keine ED
- < 22 Punkte: ED

Potenz im Follow-Up

Nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt wurde den Patienten im Verlauf von 6, 12, 24 und 36 Monaten der IIEF-6 Fragebogen per Post zugesandt. So konnte die postoperative Erektionsfähigkeit ermittelt und ausgewertet werden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasst insgesamt 768 Patienten. Bei allen Patienten wurde eine radikale Prostatovesikulektomie und pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. 24 Patienten wurden präoperativ behandelt und im Sinne einer Salvage-Therapie operiert (SRP). 744 Patienten wurden ohne Vorbehandlung primär operiert und bilden die Kontrollgruppe (RRP). Patienten der SRP-Gruppe wurden zudem nach Art der Primärtherapie in 3 Untergruppen eingeteilt (siehe 2.3.1). Bei 11 Patienten wurde eine externe Strahlentherapie (Radiatio), bei 10 Patienten eine alleinige Brachytherapie oder kombiniert mit externer Strahlentherapie (Brachy) und bei 3 Patienten eine alleinige Hochintensiv fokussierter Ultraschall (HIFU)-Therapie oder kombiniert mit externer Strahlentherapie (HIFU) durchgeführt. Die Zeit zwischen Primärtherapie und SRP lag im Median bei 61,5 Monaten. Patienten mit alleiniger Radiatio wurden im Median nach 85,5 Monate operiert. Patienten der Brachy- nach 42,5 Monate und der HIFU-Gruppe nach 43,0 Monate. Ein Drittel der SRP-Patienten (n=8) wurde im präoperativen Verlauf mit einer hormonablativen Therapie (HAT) behandelt. Davon waren 6 Patienten Teil der Radiatio-Gruppe, was 54,5% aller Patienten dieser Gruppe entspricht. In der RRP-Gruppe galt die präoperative HAT als Ausschlusskriterium (siehe 2.1). Der PSA-nadir, also der niedrigste PSA-Wert nach Primärtherapie, konnte bei 12 von 24 SRP-Patienten ermittelt werden. Im Median lag der PSA-nadir bei 0,5 ng/ml (siehe Tab. 9).

Tab. 9 – Anzahl der Primärtherapien, Zeit zwischen Primärtherapie und SRP (Salvage radikale Prostatektomie), hormonablative Therapie vor Prostatektomie und niedrigster PSA-Wert nach Primärtherapie bei Patienten mit SRP sowie Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| Parameter | SRP % (n) | Radiatio % (n) | Brachy % (n) | HIFU % (n) |
|--|-----------------|----------------------|--------------------|------------------|
| Primärtherapie vor SRP (n) | 24 | 11 | 10 | 3 |
| Zeit zwischen Primärtherapie und SRP [Monate] | | | | |
| Median | 61,5 | 85,5 | 42,5 | 43,0 |
| Wertebereich | 12 - 110 | 12 - 105 | 22 - 110 | 19 - 107 |
| Hormonablative Therapie vor SRP | 33,3 (8) | 54,5 (6) | 10,0 (1) | 33,3 (1) |
| PSA-nadir [ng/ml] | | | | |
| Median | 0,5 | 0,4 | 1,0 | 1,5 |
| Wertebereich | 0 - 1,9 | 0 - 1,1 | 0 - 1,9 | 1,5 - 1,5 |

SRP = Salvage radikale Prostatektomie; HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall;
RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; PSA = Prostata spezifisches Antigen

3.1.1 Alter und Body-Mass-Index

Das Alter der Patienten in Jahren wurde zum Operationszeitpunkt erfasst. Dabei waren Patienten der SRP-Gruppe (68,9 Jahre) gemäß dem berechneten Medianwert 2 Jahre älter als Patienten der RRP-Gruppe (66,9 Jahre). Gewicht und Größe der Patienten wurde bei stationärer Aufnahme gemessen und der zugehörige Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Der Medianwert des BMI zeigt nur geringfügige Unterschiede zwischen der SRP- (25,7 kg/m²) und RRP-Gruppe (26,1 kg/m²) (siehe Tab. 10).

Tab. 10 – Alter und BMI (Body-Mass-Index) im Vergleich zwischen Patienten bei RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| Parameter | RRP % (n) | SRP % (n) | Radiatio % (n) | Brachy % (n) | HIFU % (n) |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|--------------------|------------------|
| Alter bei OP [Jahre] | | | | | |
| ≤ 60 | 19,8 (147) | 4,2 (1) | 9,1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| > 60 - ≤ 65 | 18,5 (138) | 25,0 (6) | 18,1 (2) | 30,0 (3) | 33,3 (1) |
| > 65 - ≤ 70 | 31,2 (232) | 37,5 (9) | 36,4 (4) | 40,0 (4) | 33,3 (1) |
| > 70 | 30,5 (227) | 33,3 (8) | 36,4 (4) | 30,0 (3) | 33,4 (1) |
| Median | 66,9 | 68,9 | 69,0 | 68,8 | 67,9 |
| Wertebereich | 41,1 - 79,6 | 57,6 - 76,1 | 57,6 - 75,0 | 60,8 - 76,1 | 64,4 - 71,9 |
| BMI [kg/m²] | | | | | |
| < 25 | 35,9 (265) | 30,4 (7) | 36,3 (4) | 33,3 (3) | 0 (0) |
| 25 – 30 | 48,1 (356) | 60,9 (14) | 45,5 (5) | 66,7 (6) | 100,0 (3) |
| > 30 | 16,0 (118) | 8,7 (2) | 18,2 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Median | 26,1 | 25,7 | 26,2 | 25,7 | 28,1 |
| Wertebereich | 19,1 - 42,7 | 19,0 - 32,5 | 20,3 - 32,5 | 19,0 - 29,1 | 25,1 - 28,7 |

RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie; HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall; OP = Operation; BMI = Body-Mass-Index

3.1.2 Charlson-Comorbidity-Score

Der Charlson-Score dient der Einteilung des Schweregrades von Begleiterkrankungen und ermöglicht die Abschätzung des relativen Risikos von Patienten, innerhalb eines Jahres an den Begleiterkrankungen zu versterben (siehe 2.3.4.). Wie der konventionelle Charlson-Score zeigt, hatte der Großteil der Patienten in der RRP- (61,2%) und SRP-Gruppe (79,2%) keine relevanten Begleiterkrankungen. Einen Score von 1 – 2 bzw. ≥ 3 hatten RRP-Patienten (30,4% bzw. 8,4%) etwa 2 Mal so häufig als SRP-Patienten (16,7% bzw. 4,1%). 1 SRP-Patient hatte einen Score ≥ 3 und wies einen Punktwert von 9 auf. Bei diesem

Patient lag eine schwere Lebererkrankung und AIDS vor. Altersadjustiert weist die überwiegende Mehrheit der RRP- (91,1%) und SRP-Patienten (95,8%) Scores zwischen 1 – 5 auf. Ein Score von 0 wurde bei 2,7% der RRP- (n=20), aber bei keinem SRP-Patienten errechnet (siehe Tab. 11).

Tab. 11 – Konventioneller und altersadjustierter Charlson-Score im Vergleich zwischen Patienten bei RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| Charlson-Score | RRP % (n) | SRP % (n) | Radiatio % (n) | Brachy % (n) | HIFU % (n) |
|-------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| konventionell | | | | | |
| 0 | 61,2 (455) | 79,2 (19) | 90,9 (10) | 80,0 (8) | 33,3 (1) |
| 1 | 15,5 (115) | 8,3 (2) | 9,1 (1) | 0 (0) | 33,3 (1) |
| 2 | 14,9 (111) | 8,3 (2) | 0 (0) | 10,0 (1) | 33,4 (1) |
| 3 | 4,1 (31) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 4 | 2,3 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 5 | 0,8 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 6 | 0,5 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 7 | 0,4 (3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 8 | 0,3 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 9 | 0 (0) | 4,2 (1) | 0 (0) | 10,0 (1) | 0 (0) |
| 0 | 61,2 (455) | 79,2 (19) | 90,9 (10) | 80,0 (8) | 33,3 (1) |
| 1 – 2 | 30,4 (226) | 16,6 (4) | 9,1 (1) | 10,0 (1) | 66,7 (2) |
| ≥ 3 | 8,4 (63) | 4,2 (1) | 0 (0) | 10,0 (1) | 0 (0) |
| altersadjustiert | | | | | |
| 0 | 2,7 (20) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 1 – 2 | 44,5 (331) | 50,0 (12) | 54,5 (6) | 60,0 (6) | 0 (0) |
| 3 – 5 | 46,6 (347) | 45,8 (11) | 45,5 (5) | 30,0 (3) | 100,0 (3) |
| > 5 | 6,2 (46) | 4,2 (1) | 0 (0) | 10,0 (1) | 0 (0) |

RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie; HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall

3.2 Präoperative Daten

3.2.1 PSA-Wert

Hinsichtlich des PSA-Wertes bei Erstdiagnose zeigen sich Unterschiede in den Studien-Gruppen. Patienten der SRP-Gruppe hatten im Median einen höheren PSA-Wert (10,0 ng/ml) als Patienten der RRP-Gruppe (6,5 ng/ml). Unter den Patienten der Radiatio- (11,0 ng/ml), Brachy- (4,8 ng/ml) und HIFU-Gruppe (25,6 ng/ml) schwankten die PSA-Werte deutlich. Präoperativ zeigten Patienten der SRP-Gruppe im Median niedrigere PSA-Werte (5,5 ng/ml) als Patienten der RRP-Gruppe (6,9 ng/ml). Zwischen den einzelnen Primärtherapie-Gruppen gab es kaum Unterschiede bei Medianwerten von 5 – 6 ng/ml. 79,2% der SRP-Patienten hatten einen PSA-Wert < 10 ng/ml (siehe Tab. 12).

Tab. 12 – PSA (Prostata spezifisches Antigen)-Wert bei Diagnose und vor der Operation im Vergleich zwischen Patienten vor RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| PSA [ng/ml] | RRP % (n) | SRP % (n) | Radiatio % (n) | Brachy % (n) | HIFU % (n) |
|----------------------|-----------------|-----------------|----------------------|--------------------|------------------|
| bei Diagnose | | | | | |
| ≤ 4 | 12,9 (95) | 15,8 (3) | 12,5 (1) | 25,0 (2) | 0 (0) |
| > 4 – ≤ 10 | 65,5 (485) | 42,1 (8) | 37,5 (3) | 50,0 (4) | 33,3 (1) |
| > 10 | 21,6 (160) | 42,1 (8) | 50,0 (4) | 25,0 (2) | 66,7 (2) |
| Median | 6,5 | 10,0 | 11,0 | 4,8 | 25,6 |
| Wertebereich | 0,6 - 123,0 | 1,2 - 149,0 | 3,8 - 149,0 | 1,2 - 16,0 | 6,2 - 113,7 |
| vor Operation | | | | | |
| ≤ 4 | 16,2 (111) | 29,2 (7) | 27,3 (3) | 40,0 (4) | 0 (0) |
| > 4 – ≤ 10 | 58,3 (398) | 50,0 (12) | 54,5 (6) | 40,0 (4) | 66,7 (2) |
| > 10 | 25,5 (174) | 20,8 (5) | 18,2 (2) | 20,0 (2) | 33,3 (1) |
| Median | 6,9 | 5,5 | 5,7 | 5,2 | 5,2 |
| Wertebereich | 0,7 - 137,2 | 0,3 - 25,5 | 0,3 - 24,7 | 0,6 - 13,1 | 4,2 - 25,5 |

PSA = Prostata spezifisches Antigen; RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie; HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall

3.2.2 Klinische Tumoreigenschaften

Bei Erstdiagnose des PCa wurde das klinische Tumorstadium sowie der Gleason-Score durch eine Biopsie ermittelt. Der Großteil aller SRP- (90,5%) und RRP-Patienten (99,9%) wies ein Tumorstadium < cT3 auf. In der RRP-Gruppe hatten 42,9% bzw. 57,0% der Patienten ein Tumorstadium cT1 bzw. cT2. In der SRP-Gruppe waren es 33,3% bzw. 52,4%. cT4 zeigte sich bei keinem Patienten in der RRP-Gruppe und lediglich bei 1 Patienten in der Radiatio-Gruppe. Der Gleason-Score zeigte nur geringfügige Unterschiede zwischen der RRP- und SRP-Gruppe. Einen Gleason-Score ≤ 6 hatten 48,6% bzw. 52,2%, einen Gleason-Score 7 hatten 36,6% bzw. 30,4% und einen Gleason-Score ≥ 8 hatten 14,8% bzw. 17,4% der Patienten in der RRP- bzw. SRP-Gruppe (siehe Tab. 13).

Tab. 13 – Klinisches Tumorstadium und Gleason-Score im Vergleich zwischen Patienten vor RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| Diagnose | RRP % (n) | SRP % (n) | Radiatio % (n) | Brachy % (n) | HIFU % (n) |
|---------------------|-----------------|-----------------|----------------------|--------------------|------------------|
| Tumorstadium | | | | | |
| cT1 | 42,9 (318) | 33,3 (7) | 18,2 (2) | 57,1 (4) | 33,3 (1) |
| cT2 | 57,0 (423) | 52,4 (11) | 54,5 (6) | 42,9 (3) | 66,7 (2) |
| cT3 | 0,1 (1) | 9,5 (2) | 18,2 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| cT4 | 0 (0) | 4,8 (1) | 9,1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| Gleason | | | | | |
| ≤ 6 | 48,6 (360) | 52,2 (12) | 45,5 (5) | 77,8 (7) | 0 (0) |
| 7 | 36,6 (271) | 30,4 (7) | 36,3 (4) | 11,1 (1) | 66,7 (2) |
| ≥ 8 | 14,8 (110) | 17,4 (4) | 18,2 (2) | 11,1 (1) | 33,3 (1) |

RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie; HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall

3.3 Operative Daten und intraoperative Komplikationen

Zur Einschätzung des perioperativen Risikos wurden Patienten anhand des ASA-Scores eingeteilt. Der ASA-Score bei Patienten der SRP-Gruppe war insgesamt höher als bei Patienten der RRP-Gruppe. Dabei hatten 75,0% bzw. 16,7% der SRP-Patienten und nur 66,0% bzw. 9,9% der RRP-Patienten ASA II bzw. ASA III. Hinsichtlich der Operationszeit zeigte sich im Median kein Unterschied in den beiden Gruppen RRP (198,0 min) und SRP (199,5 min). Die Operationsdauer war in der Radiatio-Gruppe am geringsten (190 min) im Vergleich zur Brachy- (200 min) und HIFU-Gruppe (213 min). Intraoperativ waren bei 3,0% (n=22) der RRP- und 4,2% (n=1) der SRP-Patienten (Radiatio) Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EKs) notwendig. Im Durchschnitt wurden 2 EKs pro Patient transfundiert (siehe Tab. 14).

Eine nervschonende Operationstechnik wurde bei gut ausgewählten, meist präoperativ potenten Patienten durchgeführt. Eine komplette Nervschonung wurde bei Patienten der RRP-Gruppe (49,5%) deutlich häufiger gemacht, als bei Patienten der SRP-Gruppe (8,3%). Die Patienten der SRP-Gruppe mit kompletter Nervschonung (n=2) wurden primär mit externer Strahlentherapie (Radiatio-Gruppe) behandelt. Keine Nervschonung erfolgte bei 50% der SRP- und 11,9% der RRP-Patienten. Keiner der Patienten mit primärer HIFU-Therapie wurde nervschonend operiert. Intraoperativ traten 9 bzw. 1 Komplikation in der RRP- bzw. SRP-Gruppe auf. Dabei kam es bei 0,8% der Patienten (n=6) zu Blutungen, 0,3% (n=2) zu Rektumverletzungen und 0,1% (n=1) zu einer Verletzung des Ureters in der RRP-Gruppe. In der SRP-Gruppe trat bei 4,2% der Patienten (n=1) (Brachy) eine Rektumverletzung auf. Diese Rektumverletzung wurde noch intraoperativ behandelt. Der postoperative Verlauf gestaltete sich unauffällig (siehe Tab. 14).

Tab. 14 – Operative Parameter im Vergleich zwischen Patienten bei RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| Parameter | RRP % (n) | SRP % (n) | Radiatio % (n) | Brachy % (n) | HIFU % (n) |
|--|-----------------|-----------------|----------------------|--------------------|------------------|
| ASA | | | | | |
| I | 24,1 (179) | 8,3 (2) | 9,1 (1) | 10,0 (1) | 0 (0) |
| II | 66,0 (491) | 75,0 (18) | 81,8 (9) | 80,0 (8) | 33,3 (1) |
| III | 9,9 (74) | 16,7 (4) | 9,1 (1) | 10,0 (1) | 66,7 (2) |
| Operationszeit [min] | | | | | |
| Median | 198,0 | 199,5 | 190,0 | 200,0 | 213,0 |
| Wertebereich | 108,0 - 430,0 | 105,0 - 329,0 | 105,0 - 329,0 | 170,0 - 266,0 | 197,0 - 318,0 |
| Transfusionsrate | | | | | |
| Anzahl transfundierter Patienten | 22 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Anzahl EKs pro transfundiertem Patient | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 0 | 0 |
| Nervschonung | | | | | |
| komplett | 49,5 (368) | 8,3 (2) | 18,2 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| partiell | 38,6 (287) | 41,7 (10) | 36,4 (4) | 60,0 (6) | 0 (0) |
| keine | 11,9 (89) | 50,0 (12) | 45,4 (5) | 40,0 (4) | 100,0 (3) |
| Intraoperative Komplikationen | | | | | |
| Blutung | 0,8 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Rektumverletzung | 0,3 (2) | 4,2 (1) | 0 (0) | 10,0 (1) | 0 (0) |
| Ureterverletzung | 0,1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Gesamt | 1,2 (9) | 4,2 (1) | 0 (0) | 10,0 (1) | 0 (0) |

RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie; HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall; ASA = American Society of Anesthesiologists; EK = Erythrozytenkonzentrat

3.4 Pathologische Daten

Die histologische Untersuchung des Prostatektomie-Präparates zeigt ein fortgeschritteneres Tumorwachstum in der SRP- als in der RRP-Gruppe. Ein Tumorstadium pT3b lag etwa 3 Mal so häufig in der SRP- (31,8%) als in der RRP-Gruppe (10,6%) vor. Ein pT4-Stadium war bei 9,1% der SRP-Patienten (alle Teil der Radiatio-Gruppe) und nur bei 0,9% der RRP-Patienten zu verzeichnen. Mehr als 2 Drittel der RRP-Patienten (72,6%) hatten ein pT2-Stadium. Bei 2 SRP-Patienten (beide Teil der Brachy-Gruppe) war keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors (pTX) möglich. Auch der Lymphknotenstatus (pN) zeigt Unterschiede in den Gruppen. Deutlich mehr Patienten der SRP- (29,2%) als RRP-Gruppe (7,3%) wiesen eine Tumorbeteiligung des Lymphabflussweges (pN1) auf. Die Untergruppen Radiatio (36,4%) und HIFU (33,3%) zeigten ein relativ homogenes Bild, wohingegen in der Brachy-Gruppe (20,0%) die Rate an Lymphknotenbeteiligung niedriger war (siehe Tab. 15).

Mehr als 2 Mal so häufig konnte das PCa bei Patienten der RRP-Gruppe (72,4%) als bei Patienten der SRP-Gruppe (31,8%) als organbegrenzt (\leq pT2 und pN0) eingestuft werden. In den Untergruppen zeigte sich ein organbegrenzter Tumor am häufigsten in der Brachy-Gruppe (50,0%). Bei allen Patienten dieser Studie wurde eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Im Durchschnitt wurden geringfügig mehr Lymphknoten bei Patienten der SRP- (18,2) als bei Patienten der RRP-Gruppe (16,4) entnommen. Bei 83,3% bzw. 74,7% in der SRP- bzw. RRP-Gruppe wurden \geq 10 Lymphknoten entfernt. Bei allen Patienten der Brachy- (100,0%) und HIFU-Gruppe (100,0%) wurde eine Entnahme von \geq 10 Lymphknoten durchgeführt. Wie die Anzahl der entfernten Lymphknoten war auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten in der SRP-Gruppe (1,3) im Mittel höher als in der RRP-Kontrollgruppe (0,3). In den Salvage-Untergruppen waren Unterschiede zu erkennen: Radiatio (0,7), Brachy (1,9) und HIFU (1,3) (siehe Tab. 15).

Tab. 15 – Tumorstadium, Lymphknotenstatus, Organbegrenzung und Anzahl entfernter sowie befallener Lymphknoten im Vergleich zwischen Patienten nach RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| Pathologie | RRP % (n) | SRP % (n) | Radiatio % (n) | Brachy % (n) | HIFU % (n) |
|---|------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Tumorstadium | | | | | |
| pTX (n) | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| pT0 | 0,5 (4) | 9,1 (2) | 0 (0) | 25,0 (2) | 0 (0) |
| pT2 | 72,6 (540) | 31,8 (7) | 36,4 (4) | 25,0 (2) | 33,3 (1) |
| pT3a | 15,4 (114) | 18,2 (4) | 9,1 (1) | 25,0 (2) | 33,3 (1) |
| pT3b | 10,6 (79) | 31,8 (7) | 36,4 (4) | 25,0 (2) | 33,4 (1) |
| pT4 | 0,9 (7) | 9,1 (2) | 18,1 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| LK - Status | | | | | |
| pN0 | 92,7 (690) | 70,8 (17) | 63,6 (7) | 80,0 (8) | 66,7 (2) |
| pN1 | 7,3 (54) | 29,2 (7) | 36,4 (4) | 20,0 (2) | 33,3 (1) |
| organbegrenzt (≤ pT2 und pN0) | 72,4 (539) | 31,8 (7) | 18,2 (2) | 50,0 (4) | 33,3 (1) |
| Anzahl entfernter LK pro Patient | | | | | |
| < 10 | 25,3 (188) | 16,7 (4) | 36,4 (4) | 0 (0) | 0 (0) |
| ≥ 10 | 74,7 (556) | 83,3 (20) | 63,6 (7) | 100,0 (10) | 100,0 (3) |
| Anzahl entfernter LK | | | | | |
| Mittelwert | 16,4 | 18,2 | 16,6 | 19,2 | 20,7 |
| Wertebereich | 14,0 - 98,0 | 1,0 - 36,0 | 1,0 - 36,0 | 11,0 - 34,0 | 17,0 - 24,0 |
| Anzahl befallener LK | | | | | |
| Mittelwert | 0,3 | 1,3 | 0,7 | 1,9 | 1,3 |
| Wertebereich | 0 - 46,0 | 0 - 16,0 | 0 - 3,0 | 0 - 16,0 | 0 - 4,0 |

RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie; HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall; LK = Lymphknoten

Während der klinische Gleason-Score zwischen den Gruppen RRP und SRP bei Diagnose weitestgehend übereinstimmte, wies der pathologische Score des Prostatektomie-Präparates deutliche Unterschiede auf. SRP-Patienten (47,0%) hatten häufiger Gleason ≥ 8 als RRP-Patienten (10,8%). Bezüglich Gleason ≥ 8 zeigte sich ein homogenes Bild in den Untergruppen mit einem prozentuellen Anteil von jeweils etwa 50%. Bei 7 von 24 SRP-Patienten wurde auf Grund der präoperativen Behandlung keine Einteilung nach Gleason gemacht. Der Resektionsrand des Prostatektomie-Präparates war bei Patienten der SRP-Gruppe häufiger karzinomhaltig als bei Patienten der RRP-Kontrollgruppe. Es wurde bei 43,5% der SRP- und 15,3% der RRP-Patienten ein R1-Status nachgewiesen. Mit 26,1% (SRP) bzw. 10,5% (RRP) gegenüber 17,4% (SRP) bzw. 4,8% (RRP) waren die Tumorherde häufiger unifokal als multifokal lokalisiert. Prostatektomie-Präparate der SRP-Gruppe (35,0 g) waren im Median um 10 Gramm leichter als die der RRP-Gruppe (45,0 g). Auffällig war das niedrige Median-Gewicht von 25,0 g bei Patienten der HIFU-Untergruppe. Bei 18 Patienten der SRP-Gruppe lagen Daten bezüglich des Prostatagewichtes vor, wobei nur 1 Patient einen Wert von ≥ 50 g aufwies (siehe Tab. 16).

Tab. 16 – Gleason-Score, Residualtumor-Status und Prostatagewicht im Vergleich zwischen Patienten nach RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| Pathologie | RRP % (n) | SRP % (n) | Radiatio % (n) | Brachy % (n) | HIFU % (n) |
|----------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Gleason | | | | | |
| ≤ 6 | 35,5 (264) | 11,8 (2) | 10,0 (1) | 0 (0) | 50,0 (1) |
| 7 | 53,7 (399) | 41,2 (7) | 50,0 (5) | 40,0 (2) | 0 (0) |
| ≥ 8 | 10,8 (80) | 47,0 (8) | 40,0 (4) | 60,0 (3) | 50,0 (1) |
| Residualtumor | | | | | |
| RX (n) | 17 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| R0 | 84,7 (615) | 56,5 (13) | 63,6 (7) | 55,6 (5) | 33,3 (1) |
| R1 | 15,3 (111) | 43,5 (10) | 36,4 (4) | 44,4 (4) | 66,7 (2) |
| R1 unifokal | 10,5 (76) | 26,1 (6) | 36,4 (4) | 22,2 (2) | 0 (0) |
| R1 multifokal | 4,8 (35) | 17,4 (4) | 0 (0) | 22,2 (2) | 66,7 (2) |
| Prostatagewicht [g] | | | | | |
| < 30 | 4,3 (31) | 27,8 (5) | 20,0 (2) | 20,0 (1) | 66,7 (2) |
| ≥ 30 – < 50 | 48,7 (348) | 66,6 (12) | 70,0 (7) | 80,0 (4) | 33,3 (1) |
| ≥ 50 – < 80 | 38,2 (273) | 5,6 (1) | 10,0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| ≥ 80 | 8,8 (63) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Median | 45,0 | 35,0 | 37,5 | 40,0 | 25,0 |
| Wertebereich | 15,0 - 190,0 | 10,0 - 55,0 | 20,0 - 55,0 | 25,0 - 46,0 | 10,0 - 30,0 |

RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie;
HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall

3.5 Perioperative Daten

Hinsichtlich des Hämoglobinwerts gab es in den Studien-Gruppen kaum Unterschiede. Präoperativ lag der Hämoglobinwert im Median bei 14,9 ng/ml bzw. 15,0 ng/ml und postoperativ bei 10,8 ng/ml bzw. 11,0 ng/ml in der RRP- bzw. SRP-Gruppe. Das 1. Zystogramm nach der Operation war bei Patienten mit Salvage-Therapie (20,8%) häufiger auffällig als in der Kontrollgruppe (4,6%). Bei Patienten der Radiatio-Untergruppe (9,1%) wurden seltener Auffälligkeiten gefunden als in den Untergruppen Brachy (30,0%) und HIFU (33,3%). Die Katheterliegezeit zeigte in den Gruppen RRP und SRP einen Medianwert von 7 Tagen. Bei allen SRP-Patienten mit diesbezüglich vorhandenen Daten (n=19) wurde eine Katheterliegezeit von ≤ 14 Tagen erfasst. Es wurden deutlich mehr Patienten der SRP- (16,7%) als RRP-Gruppe (2,0%) mit liegendem Dauerkatheter entlassen. Die stationäre Aufenthaltsdauer zeigte in den Gruppen kaum Unterschiede und lag im Median bei etwa 9 Tagen (siehe Tab. 17).

Tab. 17 – Perioperative Parameter im Vergleich zwischen Patienten nach RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| Parameter | RRP % (n) | SRP % (n) | Radiatio % (n) | Brachy % (n) | HIFU % (n) |
|--|-----------------|-----------------|----------------------|--------------------|------------------|
| Hämoglobin [g/dl] (Median) | | | | | |
| präoperativ | 14,9 | 15,0 | 15,3 | 14,4 | 14,9 |
| postoperativ (niedrigster) | 10,8 | 11,0 | 11,6 | 10,3 | 10,2 |
| Differenz (präoperativ - niedrigster) | 4,1 | 3,6 | 3,5 | 3,5 | 4,7 |
| 1. Zystogramm postoperativ | | | | | |
| auffällig | 4,6 (34) | 20,8 (5) | 9,1 (1) | 30,0 (3) | 33,3 (1) |
| Katheterliegezeit [Tage] | | | | | |
| ≤ 14 | 96,8 (686) | 100,0 (19) | 100,0 (10) | 100,0 (7) | 100,0 (2) |
| > 14 | 3,2 (23) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Median | 7 | 7 | 7 | 8 | 7 |
| Wertebereich | 5,0 - 28,0 | 6,0 - 13,0 | 6,0 - 13,0 | 6,0 - 10,0 | 7,0 - 7,0 |
| Entlassung mit Dauerkatheter | 2,0 (15) | 16,7 (4) | 9,1 (1) | 20,0 (2) | 33,3 (1) |
| Aufenthaltsdauer [Tage] | | | | | |
| Median | 9,0 | 9,5 | 9,0 | 10,0 | 9,0 |
| Wertebereich | 6,0 - 28,0 | 8,0 - 43,0 | 8,0 - 43,0 | 9,0 - 18,0 | 9,0 - 10,0 |

RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie; HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall

3.6 Postoperative Komplikationen

Insgesamt traten in unserer Studie bei 33,3% (n=248) der RRP- und 45,8% (n=11) der SRP-Patienten Komplikationen auf. Komplikationen innerhalb von 30 Tagen postoperativ wurden in medizinische und chirurgische Komplikationen eingeteilt. Der Anteil medizinischer bzw. chirurgischer Komplikationen an allen aufgetretenen Komplikationen lag bei 28,4% (RRP) und 15,8% (SRP) bzw. 71,6% (RRP) und 84,2% (SRP). Von den RRP-Patienten hatten 10,8% (n=80) und von den SRP-

Patienten 8,3% (n=2) medizinische Komplikationen. Insgesamt traten in der RRP-Gruppe 95 und in der SRP-Gruppe 3 medizinische Komplikationen auf. Am häufigsten waren Komplikationen bei RRP-Patienten infektiöser Ursache mit hoher Frequenz von Harnwegsinfektionen (n=14) und Fieber unbekannter Ursache (n=7). Alle medizinischen Komplikationen der SRP-Gruppe kamen bei Patienten der Brachy-Gruppe vor. Es traten 1 tiefe Venenthrombose, 1 Harnwegsinfektion und 1 Fall von Anämie auf. Der Patient mit der Harnwegsinfektion und Anämie hatte als Vorerkrankungen eine Dilatation der Aorta ascendens, eine arterielle Hypertonie und eine zerebrovaskuläre Erkrankung. Es gab in der Krankengeschichte des Patienten keinen operativen Eingriff vor der Prostatektomie (siehe Tab. 18).

Chirurgische Komplikationen kamen bei 25,0% (n=186) der RRP-Patienten und 45,8% (n=11) der SRP-Patienten vor. Insgesamt traten bei RRP- 239 und bei SRP-Patienten 16 chirurgische Komplikationen auf. Mit einer Anzahl von 12 Komplikationen wies die Brachy-Untergruppe auch hier die höchste Komplikationsrate unter den SRP-Patienten auf. Komplikationen des Lymphgefäßsystems waren in der RRP-Gruppe (n=125) am häufigsten vertreten, v.a. mit symptomatischen (n=70) und asymptomatischen (n=45) Lymphozelen. Urologische Komplikationen kamen in 64 Fällen bei SRP- und 6 Fällen bei RRP-Patienten vor. Dabei waren von den 6 urologischen SRP-Komplikationen 5 Anastomoseninsuffizienzen und 1 Harnverhalt nach Katheterentfernung dokumentiert. Bei den vaskulären Erkrankungen traten v.a. symptomatische und asymptomatische Hämatome häufig auf. Bei 2 SRP-Patienten mit Vorliegen eines asymptomatischen Hämatoms wurde in der Vorgeschichte eine Laparotomie bzw. ein beckenchirurgischer Eingriff durchgeführt (siehe Tab. 18).

Tab. 18 – Komplikationen (≤ 30 Tage postoperativ) im Vergleich zwischen Patienten nach RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| Parameter | RRP (n) | SRP (n) | Radiatio (n) | Brachy (n) | HIFU (n) |
|---|------------|------------|-----------------|---------------|-------------|
| Medizinische Komplikationen | | | | | |
| Neurologisch | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kardiologisch | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pulmologisch | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Renal | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Venöser Thromboembolismus | 5 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Infektion | 34 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| davon Harntrakt | 15 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Anämie | 12 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Stoffwechselsystem | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| gesamt (n) | 95 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| Chirurgische Komplikationen | | | | | |
| Wundkomplikationen | 17 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Lymphgefäßsystem | 125 | 5 | 0 | 5 | 0 |
| Gastrointestinal | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Urologisch | 64 | 6 | 1 | 4 | 1 |
| Infektion | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vaskuläres System | 20 | 4 | 1 | 3 | 0 |
| gesamt (n) | 239 | 16 | 3 | 12 | 1 |
| Patienten mit Komplikationen (%) | 33,3 | 45,8 | 18,2 | 80,0 | 33,3 |

RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie; HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall

Sämtliche Komplikationen innerhalb von 30 Tagen postoperativ wurden anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation (siehe 2.6.2) in Schweregrade eingeteilt. 12,2% (n=91) aller RRP- und 12,5% (n=3) aller SRP- Patienten hatten höher-gradige Komplikationen (Grad \geq III). Alle 6 höher-gradigen Komplikationen der SRP-Gruppe traten bei 3 Patienten mit primärer Brachytherapie (oder kombiniert mit externer Radiatio) auf. Dazu gehörten 3 symptomatische Lymphozelen, 2 symptomatische Hämatome und 1 tiefe Venenthrombose. Am häufigsten traten Grad I – Komplikationen auf. Bezogen auf alle aufgetretenen Komplikationen der jeweiligen Gruppe waren das in der RRP- Gruppe 47,2% (n=152), SRP- Gruppe 57,9% (n=11) sowie in den Untergruppen Radiatio 100,0% (n=3), Brachy 46,7% (n=7) und HIFU 100,0% (n=1). Dabei traten Anastomoseninsuffizienzen und asymptomatische Lymphozelen am häufigsten auf (siehe Tab. 19).

Spät komplikationen (> 30 Tage postoperativ), die bekannt sind und operativ behandelt wurden, traten bei 5 SRP-Patienten auf. 3 Patienten erlitten eine Anastomosenstriktur. Bei zwei Patienten wurde eine Transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B), bei dem dritten eine Blasenhalssinzision nach Turner/Warwick durchgeführt. Dabei trat bei 1 Patienten im postoperativen Verlauf nach TUR-B eine chronische Urinfistel auf, die mittels Zystektomie und Ileum-Conduit-Anlage behandelt wurde. 1 Patient hatte als Spät komplikation eine Nahtinsuffizienz der vesiko-ureteralen Anastomose, die mittels Ureterozystoneostomie therapiert wurde. Bei 1 Patienten kam es zu einer symptomatischen Lymphozele, die durch eine laparoskopische Lymphozelenfensterung behandelt wurde (siehe Tab. 19).

Tab. 19 – Einteilung aller Komplikationen ≤ 30 Tage postoperativ und > 30 Tage postoperativ (Spätkomplikationen) mittels Clavien-Dindo-Klassifikation und %-Anteil der Patienten mit Komplikationen \geq Grad III im Vergleich zwischen Patienten nach RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| Clavien-Dindo | RRP (n) | SRP (n) | Radiatio (n) | Brachy (n) | HIFU (n) |
|---|--------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| Grad I | 152 | 11 | 3 | 7 | 1 |
| I d | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grad II | 67 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| II d | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grad III | | | | | |
| IIIa | 28 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| IIIa d | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| IIIb | 61 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| IIIb d | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grad IV | | | | | |
| IVa | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| IVb | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Patienten \geq Grad III (%) | 12,2 | 12,5 | 0 | 30,0 | 0 |
| Spätkomplikationen (n) | | | | | |
| Anastomosenstriktur | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Anastomoseninsuffizienz | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| symptomatische Lymphozele | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |

RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie;
HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall

3.7 Follow-Up

Das Follow-Up im postoperativen Verlauf zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität, Harninkontinenz und Potenz erfolgte mittels Fragebögen. Das Follow-Up bei RRP-Patienten lag im Median bei 22,0 Monaten und war länger als bei SRP-Patienten mit 17,0 Monaten. Die Untergruppen Radiatio (17,5 Monate), Brachy (16,5 Monate) und HIFU (17,0 Monate) zeigten kaum Unterschiede. Perioperativ (≤ 30 Tage) gab es keine Todesfälle. Im weiteren Verlauf starben 2 RRP- und 2 SRP-Patienten an den Folgen des PCa. Je einer der 2 SRP-Patienten war Teil der Radiatio- bzw. Brachy-Gruppe. Bei 8 RRP- und 1 SRP-Patient führten andere Ursachen zum Tod. Das Auftreten von post-stationären Todesfällen wurde anhand des Tumorregisters München (TRM) oder durch Angaben von Angehörigen des Verstorbenen erfasst (siehe Tab. 20).

Tab. 20 – Dauer des Follow-Ups und die Anzahl der Todesfälle (>30 Tage postoperativ) im Vergleich zwischen Patienten nach RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| Parameter | RRP Median (Wertebereich) | SRP Median (Wertebereich) | Radiatio Median (Wertebereich) | Brachy Median (Wertebereich) | HIFU Median (Wertebereich) |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Follow-Up [Monate] | 22,0 (1,0 - 73,0) | 17,0 (3,0 - 47,0) | 17,5 (3,0 - 47,0) | 16,5 (4,0 - 45,0) | 17,0 (9,0 - 24,0) |
| Todesfälle (n) | | | | | |
| PCa | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| andere Ursache | 8 | 1 | 1 | 0 | 0 |

RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie; HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall

3.8 Subjektive Patientendaten

3.8.1 Lebensqualität

Die subjektive Einschätzung der Patienten bezüglich des aktuellen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität wurde mit den Fragen 29 und 30 des QLQ-C30 evaluiert (siehe 2.8.1). In der RRP-Gruppe zeigte sich präoperativ und bis zu 36 Monate postoperativ ein annähernd konstant hoher Gesundheitsstatus (Median 83,3). Einzige Ausnahme bildete die Frage 30 (Lebensqualität) mit einem Medianwert von lediglich 66,7 nach 3 Monaten postoperativ. Patienten der SRP-

Gruppe (Median 83,3) schätzten ihren Gesundheitszustand (Frage 29) vor der Operation gleich hoch ein wie Patienten der RRP-Gruppe (Median 83,3). Bis 12 Monate postoperativ (Median 50,0) sank der Wert der SRP-Patienten, näherte sich 36 Monate postoperativ (Median 75,0) dem Gesundheitszustand der RRP-Patienten (Median 83,3) jedoch wieder an. Die allgemeine Lebensqualität (Frage 30) blieb in der SRP-Gruppe vor und bis 12 Monate nach der Operation konstant hoch (Median 66,7), erreichte nach 24 Monaten ihren Tiefpunkt (Median 58,4) und hatte nach 36 Monaten den höchsten Wert (Median 75,0). Bei beiden Gruppen RRP bzw. SRP zeigte sich, dass nach 36 Monaten postoperativ nur noch etwa 50% der Patienten (n=226 bzw. n=6) die Fragen beantworteten als vor der Operation (n=508 bzw. n=15) (siehe Tab. 21).

Tab. 21 – Lebensqualität im Vergleich zwischen Patienten bei RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| Lebensqualität | RRP Median (Wertebereich) | SRP Median (Wertebereich) | Radiatio Median (Wertebereich) | Brachy Median (Wertebereich) | HIFU Median (Wertebereich) |
|-----------------------|--|--|---|---|---|
| Frage 29 | | | | | |
| präoperativ | 83,3 (0 - 100,0) | 83,3 (33,3 - 100,0) | 83,3 (66,7 - 100,0) | 66,7 (33,3 - 100,0) | 0 (0) |
| 3 Monate | 83,3 (0 - 100,0) | 66,7 (33,3 - 83,3) | 83,3 (33,3 - 83,3) | 50,0 (33,3 - 66,7) | 66,7 (66,7 - 66,7) |
| 6 Monate | 83,3 (0 - 100,0) | 66,7 (16,7 - 83,3) | 50,0 (16,7 - 66,7) | 58,4 (33,3 - 66,7) | 75,0 (66,7 - 83,3) |
| 12 Monate | 83,3 (16,7 - 100,0) | 50,0 (16,7 - 100,0) | 50,0 (50,0 - 66,7) | 91,7 (83,3 - 100,0) | 50,0 (16,7 - 83,3) |
| 24 Monate | 83,3 (0 - 100,0) | 66,7 (50,0 - 83,3) | 58,4 (50,0 - 66,7) | 83,3 (66,7 - 83,3) | 66,7 (66,7 - 66,7) |
| 36 Monate | 83,3 (16,7 - 100,0) | 75,0 (33,3 - 100,0) | 83,3 (66,7 - 100,0) | 50,0 (33,3 - 83,3) | 0 (0) |
| Frage 30 | | | | | |
| präoperativ | 83,3 (0 - 100,0) | 66,7 (33,3 - 83,3) | 83,3 (66,7 - 83,3) | 66,7 (33,3 - 83,3) | 0 (0) |
| 3 Monate | 66,7 (0 - 100,0) | 66,7 (33,3 - 83,3) | 83,3 (33,3 - 83,3) | 50,0 (33,3 - 83,3) | 66,7 (66,7 - 66,7) |
| 6 Monate | 83,3 (0 - 100,0) | 66,7 (16,7 - 66,7) | 66,7 (16,7 - 66,7) | 50,0 (33,3 - 66,7) | 66,7 (66,7 - 66,7) |
| 12 Monate | 83,3 (0 - 100,0) | 66,7 (16,7 - 100,0) | 58,4 (33,3 - 66,7) | 91,7 (83,3 - 100,0) | 50,0 (16,7 - 66,7) |
| 24 Monate | 83,3 (0 - 100,0) | 58,4 (33,3 - 83,3) | 41,7 (33,3 - 50,0) | 66,7 (50,0 - 83,3) | 83,3 (83,3 - 83,3) |
| 36 Monate | 83,3 (16,7 - 100,0) | 75,0 (16,7 - 100,0) | 83,3 (66,7 - 100,0) | 50,0 (16,7 - 83,3) | 0 (0) |

RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie; HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall

3.8.2 Kontinenz und Potenz

Ein nahezu gleich großer Anteil an Patienten der RRP- (94,5% von n=639) und SRP-Gruppe (93,3% von n=15) war präoperativ kontinent. In der Radiatio-Gruppe sogar alle der befragten Patienten (n=7). 6 Monate postoperativ waren es 74,0% (RRP) bzw. 42,9% (SRP) und 12 Monate postoperativ 82,2% (RRP) bzw. 60,0% (SRP) der präoperativ Kontinenten. Bezüglich der Kontinenzrate nach 12 Monaten lagen Daten zu 5 von 14 präoperativ kontinenten SRP-Patienten vor (siehe Tab. 22).

Tab. 22 – Prä- und postoperative Kontinenz im Vergleich zwischen Patienten bei RRP (Radikale retropubische Prostatektomie) und SRP (Salvage radikale Prostatektomie) mit Aufteilung in Untergruppen nach Art der Primärtherapie

| kontinent | RRP % (n) | SRP % (n) | Radiatio % (n) | Brachy % (n) | HIFU % (n) |
|---------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| präoperativ | 94,5 (604) | 93,3 (14) | 100,0 (7) | 87,5 (7) | 0 (0) |
| postoperativ | | | | | |
| 6 Monate | 74,0 (416) | 42,9 (3) | 66,7 (2) | 25,0 (1) | 0 (0) |
| 12 Monate | 82,2 (361) | 60,0 (3) | 50,0 (2) | 100,0 (1) | 0 (0) |

RRP = Radikale retropubische Prostatektomie; SRP = Salvage radikale Prostatektomie;
HIFU = Hochintensiv fokussierter Ultraschall

46,8% (213 von 455) der RRP-Patienten gaben präoperativ an potent zu sein, hingegen nur 25,0% (3 von 12) der SRP-Patienten. 6 bzw. 36 Monate postoperativ waren es 15,0% (29 von 193) bzw. 35,3% (29 von 82) der RRP-Patienten. Nur 1 SRP-Patienten war postoperativ potent.

4 Diskussion

Das Prostatakarzinom (PCa) kann bei nicht-operativer Primärtherapie trotz kurativer Intention und modernster Technik persistieren bzw. rezidivieren. Heutzutage werden bei lokalem Tumorrezidiv vorwiegend hormonablative Therapien (HAT), Salvage-Radiotherapien und Salvage radikale Prostatektomien (SRP) eingesetzt. In unserer Studie wurden 24 Patienten mit primärer Brachy-, HIFU- und/oder externer Strahlentherapie sowie konsekutiver SRP untersucht. Diesem Kollektiv wurde eine Kontrollgruppe von 744 Patienten mit konventioneller RRP gegenübergestellt. Der Vergleich von perioperativen Komplikationen und pathologischem sowie funktionellem Outcome war das Hauptziel dieser Arbeit.

Eine retrospektive Single-Center Studie der Universität Aachen von Heidenreich et al. untersuchte ein Kollektiv von 55 SRP-Patienten mit Lokalrezidiv nach Strahlentherapie. Von 55 Patienten wurden zwischen 1999 - 2004 38,2% (n=21) mittels Brachytherapie, 34,5% (n=19) externer Radiatio und 27,3% (n=15) kombinierter Brachy-/Radiotherapie behandelt. Bei Nachweis eines Rezidivs wurde zwischen 2004 und 2008 eine offene, retropubische SRP mit erweiterter pelviner Lymphknotenentfernung durchgeführt. Die Zeit zwischen Primärtherapie und SRP lag im Median bei 32 Monaten (19 – 69). Bei 21,8% (n=12) der Patienten wurde vor Primärtherapie eine HAT durchgeführt. Im Hinblick auf die prognostische Voraussage für organbegrenztetes Tumorwachstum wurden präoperativ verschiedene Parameter untersucht. Dabei stellten sich die PSA-Verdopplungszeit (> 12 Monate), permanente Brachytherapie und eine PCa-Beteiligung bei < 50% der Biopsie-Stanzen als prognostische Faktoren heraus. Der PSA-nadir sowie präoperative PSA-Werte korrelierten nicht mit dem pathologischen Tumorstadium.

In einer retrospektiven Studie des *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers*, New York, von Gotto et al. wurden 98 SRP-Patienten untersucht. Davon erhielten als Primärbehandlung 21,4% (n=21) Patienten Brachytherapie, 65,3% (n=64) externe Radiatio und 13,3% (n=13) kombinierte Brachy-/Radiotherapie. Diese Patienten wurden bei Vorliegen eines Tumorrezidivs zwischen 1999 und 2007 offen, retropubisch operiert. Das mediane Zeitintervall zwischen Primärtherapie und SRP war 60 Monate (36 – 84). Hinsichtlich perioperativer Komplikationsraten wurden zum Vergleich 3.458 Patienten mit konventioneller RRP im gleichen Zeitraum untersucht. Von 98 SRP-Patienten wurden 36,7% (n=36) im präoperativen Verlauf mittels HAT behandelt, von den RRP-Patienten waren es 5,5% (n=190). In dieser Studie wurde der PSA-nadir nicht untersucht.

Corcoran et al. der *University of British Columbia*, Vancouver, untersuchten ein Kollektiv von 21 Patienten. Alle Patienten wurden primär mit externer Radiatio und bei Nachweis eines Rezidivs mit SRP therapiert. HAT wurde vor der Bestrahlung bei 33% (n=7) und präoperativ bei 57% (n=12) angewandt. Der mediane PSA-nadir war in dieser Serie bei 14 Patienten bekannt und lag bei 1,1 ng/ml (0 – 3,5).

In unserer Studie wurden von 24 SRP-Patienten 45,8% (n=11) mit externer Radiatio, 41,7% (n=10) mit Brachytherapie (oder kombiniert mit externer Radiatio) und 12,5% (n=3) mit HIFU-Therapie (oder kombiniert mit externer Radiatio) vorbehandelt. Im Hinblick auf die Art der Primärtherapie wurden Patientenkollektive bisher in der Literatur nicht standardisiert eingeteilt. Dies erschwert die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Arbeiten und macht die ursächliche Korrelation zwischen Studienergebnissen und Primärtherapie-Art nur bedingt möglich. Einheitlich definierte Untergruppen nach Primärtherapie-Art sollten in Zukunft berücksichtigt werden.

Zwischen Primärtherapie und SRP lagen in unserer Studie im Median 61,5 Monate (SRP). Dies geht mit Daten von Gotto et al. (60 Monate) einher [Gotto 2010]. Deutlich kürzer war das Zeitintervall bei Patienten von Heidenreich et al. (32 Monate), was durch eine striktere Verlaufskontrolle mit frühzeitigem Rezidiv-Nachweis erklärbar wäre [Heidenreich 2010a].

33,3% (n=8) der Patienten unseres SRP-Kollektivs wurden vor SRP mittels HAT behandelt. In bisherigen SRP-Studien konnte kein signifikanter Einfluss der präoperativen HAT auf das onkologische Outcome gefunden werden [Chade 2012; Alongi 2013]. Einheitlich definierte Gruppen (adjuvant/neoadjuvant bei Primärtherapie/SRP) in zukünftigen Studien wären für die adäquate Vergleichbarkeit von Ergebnissen notwendig.

Der PSA-nadir unseres SRP-Kollektivs lag bei 0,5 ng/ml, also niedriger als bei Corcoran et al. (1,1 ng/ml) [Corcoran 2012]. In der Studie von Heidenreich et al. war der PSA-nadir nicht prognostisch für das Vorliegen von organbegrenztem PCa im pathologischen Präparat [Heidenreich 2010a].

Peri- und postoperative Morbidität wird durch das Alter und den Gesundheitsstatus der Patienten beeinflusst. Patientenalter und Body-Mass-Index (BMI) korrelieren laut Heidenreich et al. mit der Qualität der postoperativen Kontinenz [Heidenreich 2010b]. In unserer Studie lag das mediane Alter zum Operationszeitpunkt bei 68,9 Jahren (SRP) bzw. 66,9 Jahren (RRP). SRP-Patienten sind auf Grund der Primärtherapie und des Zeitintervalls bis zur Operation erwartungsgemäß älter. Dies stimmt mit der Beobachtung von Gotto et al. überein [Gotto 2010]. Patienten der Studie von Heidenreich et al. waren durchschnittlich jünger (65,3 Jahre), was durch das kürzere

Zeitintervall zwischen Primärtherapie und SRP (60 vs. 32 Monate) erklärbar ist. Der BMI-Wert zeigte in den Gruppen RRP (26,1 kg/m²) und SRP (25,7 kg/m²) unseres Kollektivs kaum Unterschiede. Perioperative Morbidität kann folglich nicht auf divergente BMI-Werte zurückgeführt werden. Der Vergleich mit bestehender Literatur ist auf Grund fehlender Dokumentation nicht möglich.

Eine Multi-Center-Studie von Prasad et al. (2012) untersuchte 18.317 Prostatektomie-Patienten mit offener, retropubischer Operation zwischen 2002 und 2007. Dabei wurden 99 SRP-Patienten einem Kollektiv von 18.218 RRP-Patienten hinsichtlich perioperativer Morbidität und verursachter Kosten gegenübergestellt. In dieser Studie war die Erfassung und Einteilung von Begleiterkrankungen für das Ergebnis relevant und erfolgte, wie in unserem Kollektiv, mittels Charlson-Comorbidity-Score. Es zeigte sich ein geringfügiger Unterschied zwischen den Gruppen mit einem konventionellen Charlson-Score von 0 bei 79,4% der RRP- und 76,0% der SRP-Patienten. Trotz des hohen Alters dieses Patientenkollektivs (Einschlusskriterium >65 Jahre) waren mehr als 2 Drittel der Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen. Der Anteil an Patienten mit einem Score ≥ 1 war in der SRP- (24,0%) gegenüber der RRP-Gruppe (20,7%) leicht erhöht [Prasad 2012].

In unserer Studie zeigten 61,2% der RRP- und 79,2% der SRP-Patienten einen Charlson-Score von 0. Verglichen mit Prasad et al. gab es in unserer RRP-Gruppe einen niedrigeren Anteil an Patienten ohne Begleiterkrankungen. Bei Prasad et al. wurden nur Patienten mit alleinigem PCa (keine weiteren Tumorerkrankungen erlaubt) in die Studie eingeschlossen. Dies könnte ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse sein. In der Untersuchung von Gotto et al. [Gotto 2010] wurde ein signifikant höherer Charlson-Score bei Patienten mit Salvage-Therapie gezeigt, bei Prasad et al. war dieser Unterschied nur geringfügig beschrieben [Prasad 2012]. Im Gegensatz dazu hatten SRP-Patienten unserer Studie einen deutlich niedrigeren Charlson-Score (konventionell) als RRP-Patienten. Die niedrige Rate an Begleiterkrankungen unseres Kollektivs ist in der Empfehlung der europäischen Urologenvereinigung (European Association of Urology – EAU) begründet, in der geringe Komorbidität ein Faktor zur Indikationsstellung der SRP ist [EAU 2015].

Als Screening-Methode sowie zur Verlaufskontrolle ist die Bestimmung des PSA-Wertes heutzutage Standard. Bei auffällig erhöhten Werten wird zur Sicherung der Diagnose eine Stanzbiopsie durchgeführt. Der PSA-Wert und das klinische Tumorstadium sowie der Gleason-Score bei Diagnose wurden in unserer Studie erfasst. Die SRP-Gruppe zeigt einen medianen PSA-Wert von 10,0 ng/ml, was

deutlich über dem der RRP-Gruppe (6,5 ng/ml) lag. Die Studie von Corcoran et al. hatte in ihrem SRP-Kollektiv einen vergleichbaren Wert von 9,2 ng/ml (Mittelwert) [Corcoran 2012].

Das klinische Tumorstadium und der Gleason-Score wiesen in unserem Kollektiv zwischen RRP- und SRP-Patienten keine signifikanten Unterschiede auf. Bei Gotto et al. hatten RRP-Patienten ein vergleichsweise höheres Tumorstadium und Gleason-Score als SRP-Patienten [Gotto 2010]. Der größte Anteil unserer SRP-Patienten mit 90,5% hatte ein Tumorstadium < cT3 (Heidenreich et al. 70,9%) und mit 52,2% einen Gleason-Score ≤ 6 (Heidenreich et al. 61,8%). Das Ergebnis der SRP-Patienten unserer Studie stimmt demnach mit der Vergleichsliteratur weitgehend überein.

Ein in der Literatur als prognostisch-wichtig beschriebener Faktor hinsichtlich Outcome und biochemischen Rezidivs ist der präoperative PSA-Wert [Paparel 2009; Chade 2012]. Dieser lag ins unserem SRP-Kollektiv bei 5,5 ng/ml (Median), also niedriger als bei Patienten der RRP-Gruppe (6,9 ng/ml). 79,2% (n=19) der SRP-Patienten hatten einen PSA-Wert < 10 ng/ml. Das deutsche SRP-Vergleichskollektiv von Heidenreich et al. hatte einen PSA-Wert im Median von 7,8 ng/ml, wobei 81,8% (n=45) der Patienten einen PSA-Wert < 10 ng/ml hatten [Heidenreich 2010a]. Der hohe Anteil an Patienten mit PSA < 10 ng/ml geht auf die Leitlinien der europäischen Urologenvereinigung zur SRP-Indikationsstellung zurück [EAU 2015]. In der kanadischen Studie von Corcoran et al. lag der durchschnittliche PSA-Wert sogar niedriger bei 3.5 ng/ml [Corcoran 2012].

Daten zu präoperativen Biopsien konnten in unserer Studie nicht erfasst werden. Der präoperative Gleason-Score scheint zur prädiktiven bzw. prognostischen Abschätzung von progressionsfreiem Überleben und organbegrenztem Tumorwachstum relevant zu sein [Chade 2012], was in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollte.

Zur Abschätzung des perioperativen Risikos wurde in unserer Studie der ASA-Score verwendet. SRP-Patienten hatten einen höheren ASA-Score als RRP-Patienten. Eine einzige Studie der Vergleichsliteratur, von Gotto et al., untersuchte diesen Parameter. Auch hier zeigte sich ein signifikant höherer Score bei SRP-Patienten [Gotto 2010]. Der Widerspruch zum evaluierten Charlson-Comorbidity-Score in unserer Studie (SRP-Patienten hatten einen allgemein niedrigeren Score als RRP-Patienten) könnte mit der subjektiven Beurteilung des ASA-Scores zusammenhängen [Haynes 1995; Little 1995].

Eine systematische Übersichtsarbeit von Chade et al. aus dem Jahr 2011 untersuchte zwischen 1988 und 2010 publizierte Artikel über SRP-Serien. Dabei wurden 40 englischsprachige Publikationen ausgewählt, deren Kollektive miteinander vergleichbar waren. 18 Publikationen untersuchten Patienten mit primärer Strahlentherapie (externe Radiatio, Brachytherapie oder Kombination) und offener, retropubischer SRP. Die mediane Operationszeit variierte in diesen Arbeiten zwischen 120 - 494 min [Chade 2012].

Die mediane Operationsdauer von 199,5 min bei SRP-Patienten unserer Studie (bei allen wurde eine pelvine Lymphadenektomie sowie ein intraoperativer Schnellschnitt durchgeführt) liegt demnach im unteren Drittel. Die Salvage-Operation dauerte im Median gleich lange wie die konventionelle Operation. Dies wurde auch von Gotto et al. beschrieben [Gotto 2010]. Heidenreich et al. zeigten geringfügig längere Operationszeiten bei Patienten mit primärer Brachy-/Radiotherapie (Median 145 min) als mit alleiniger Radiotherapie (Median 128 min) [Heidenreich 2010a]. Der direkte Vergleich mit unserer Studie ist durch unterschiedlich eingeteilte Primärtherapie-Gruppen nicht möglich.

Hinsichtlich intraoperativer Transfusionsraten gab es zwischen den Gruppen RRP (3,0%) und SRP (4,2%) in unserer Studie kaum Unterschiede, was mit Ergebnissen von Prasad et al. und Gotto et al. einhergeht [Prasad 2012; Gotto 2010]. Auch in der Übersichtsarbeit von Chade et al., in der 18 Publikationen mit offener, retropubischer Salvage-Operation verglichen wurden, zeigten sich in aktuelleren Studien ähnliche Transfusionsraten bei konventioneller RRP und SRP [Chade 2012]. Die Transfusionsrate von 3,6% im SRP-Kollektiv von Heidenreich et al. [Heidenreich 2010a] ist mit der unseres Kollektivs vergleichbar.

Die Durchführung einer nervschonenden Operationstechnik ist bei Patienten trotz vorausgegangener Behandlung und primärem Ziel der Tumorkontrolle möglich. Von 24 SRP-Patienten unserer Studie wurden 8,3% (n=2) mit kompletter bilateraler Nervschonung operiert. Im Vergleich dazu waren es 49,5% der RRP-Patienten. Gotto et al. zeigten eine ähnliche Rate von 4,1% (n=4) (SRP) und 43,1% (RRP) [Gotto 2010]. Die niedrige Rate an nerverhaltenden Operationen bei SRP-Patienten ist mit der fortgeschrittenen Tumorausbreitung und der geringen präoperativen Erektionsfähigkeit, die bei Patienten nach Primärbehandlung erwartungsgemäß niedrig ausfällt, korreliert.

Die pathologische Untersuchung des Prostatektomie-Präparates zeigte in unserer Studie eine 2-fach höhere Rate an organbegrenzten PCa (\leq pT2 und pN0) in der

RRP- (72,4%) als in der SRP-Gruppe (31,8%). Auch in der Vergleichsstudie von Gotto et al. wurden höhere Raten an organbegrenztem Tumor bei RRP- (69,3%) als bei SRP-Patienten (43,9%) gefunden [Gotto 2010]. Auffällig ist jedoch, dass bei Gotto et al. (43,9%) bedeutend mehr SRP-Patienten ein organbegrenztes PCa hatten als in unserer Studie (31,8%). Dies wird auch beim Vergleich mit Arbeiten von Heidenreich et al. (72,7%), Corcoran et al. (71,4%) und Paparel et al (44,1%) deutlich [Heidenreich 2010a; Corcoran 2012; Paparel 2009]. In diesem Kontext ist das Fehlen einer validierten Definition des Terminus *organbegrenzt* zu beachten. Während das Vorliegen des Tumorstadiums \leq pT2 ein obligates und allgemein gültiges Kriterium dieser Definition ist, wurde in unserer Studie zudem das Kriterium Lymphknotenfreiheit (pN0) miteingeschlossen. Dies könnte die niedrigere Rate an organbegrenztem PCa im Patientengut unserer Untersuchung erklären. Unter alleiniger Berücksichtigung des Kriteriums \leq pT2, hätten 40,9% unserer SRP-Patienten ein organbegrenztes PCa.

Aktuelle Studien weisen im Vergleich zu früheren Serien einen höheren Prozentsatz an Patienten mit organbegrenztem Tumor auf, wie in der Übersichtsarbeit von Chade et al. gezeigt werden konnte [Chade 2012]. Als prognostischer Faktor für das Vorliegen von Organbegrenzung wurde in dieser Übersichtsarbeit der stanzbiologisch nachgewiesene Gleason-Score (präoperativ) als relevant dargestellt. Heidenreich et al. konnte diese prognostische Voraussage mitunter für den Faktor primäre Brachytherapie zeigen [Heidenreich 2010a]. Die Brachy-Gruppe in unserer Studie hatte mit 50,0% den größten Anteil an SRP-Patienten mit organbegrenztem PCa, was die Beobachtung von Heidenreich et al. bestätigt.

In einer Multi-Center-Studie von Lawrentschuk et al. aus dem Jahr 2011 wurden 15 Patienten mit offener SRP nach primärer HIFU-Therapie untersucht. Diese Studie ist gemäß unserer Literaturrecherche die bislang größte zu SRP-Patienten nach HIFU-Behandlung. Bei 33,3% der Patienten zeigte sich im pathologischen Präparat ein organbegrenztes Tumorwachstum [Lawrentschuk 2011]. Die niedrige Rate an organbegrenzten PCa geht mit einer weiteren Studie (laparoskopisch durchgeführte SRP nach HIFU) [Leonardo 2012] und auch mit unserer Untersuchung (33,3% der HIFU-Gruppe) einher. Dies sollte bei der Therapieentscheidung nach primärer HIFU-Therapie berücksichtigt werden.

Weiters ergaben Untersuchungen des Prostatektomie-Präparats in unserer Studie bei deutlich mehr SRP- (43,5%) als RRP-Patienten (15,3%) einen positiven Resektionsrand (R1). Die Vergleichsliteratur der Arbeitsgruppen um Paparel (16,4%),

Heidenreich (12,7%) sowie Corcoran (19,0%) zeigen einen bedeutend niedrigeren Anteil an Patienten mit positivem Resektionsrand [Heidenreich 2010a; Corcoran 2012; Paparel 2009]. Auch verglichen mit der Übersichtsarbeit von Chade et al., in der Serien nach dem Jahr 2000 eine Rate zwischen 0% - 36% bei SRP-Patienten hatten [Chade 2012], lag das Ergebnis unseres Kollektivs darüber. Eine Samenblaseninfiltration, also ein Tumorstadium pT3b, lag in unserer Untersuchung bei 10,6% der RRP- und 31,8% der SRP-Patienten vor. Die Tendenz zu vermehrter Samenblasenbeteiligung bei Salvage-Patienten wird in der Studie von Gotto et al. bestätigt (RRP 7,5% vs. SRP 31,6%) [Gotto 2010]. Die Rate an Samenblaseninfiltration bei SRP-Patienten unserer Studie geht auch mit dem Ergebnis von Paparel et al. (38,0%) einher [Paparel 2009].

Hinsichtlich des pathologischen Gleason-Scores weist der größte Anteil der SRP-Patienten unserer Studie (47,0%) einen Score von ≥ 8 auf, in der RRP-Kontrollgruppe sind es nur 10,8%. Der höhere Gleason-Score bei SRP-Patienten stimmt mit Ergebnissen von Gotto et al. überein [Gotto 2010]. Der Prozentsatz von 47,0% an SRP-Patienten mit Gleason ≥ 8 war verglichen mit SRP-Gruppen weiterer Studien (Paparel et al. 22,8%; Heidenreich et al. 20,0% und Corcoran et al. 22,2%) hoch [Paparel 2009; Heidenreich 2010a; Corcoran 2012]. Insgesamt war der Gleason-Score bei Patienten unseres Kollektivs höher als in der Vergleichsliteratur.

Bei allen Patienten unserer Studie wurde eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt bei einer durchschnittlichen Anzahl von 18,2 (SRP) und 16,4 (RRP) Lymphknoten pro Patient. Die deutsche Serie von Heidenreich et al. (100% der Patienten wurden erweitert lymphadenektomiert) wies eine ähnliche Rate von 19 entfernten Lymphknoten (Median) auf [Heidenreich 2010a]. Die Anzahl von durchschnittlich 1,3 befallenen Lymphknoten bei SRP-Patienten in unserer Studie zeigt die diagnostische und therapeutische Relevanz der pelvinen Lymphknotenentfernung. Bei 29,2% der SRP-Patienten gab es eine Tumorbeteiligung des Lymphabflussweges, etwas mehr als im Heidenreich-Kollektiv (20%). Paparel et al. (93,2% der Patienten hatten eine pelvine Lymphadenektomie) zeigten eine Rate von 13,2% [Paparel 2009]. Die erhöhte Rate an Patienten mit lymphogener Tumorbeteiligung bei SRP- (29,2%) gegenüber RRP-Patienten (7,2%), wie in unserer Studie gezeigt, geht mit Daten von Gotto et al. einher (SRP 16,3% vs. RRP 4,9%) [Gotto 2010].

Die Vergleichbarkeit mit weiteren Studien wird durch die Tatsache erschwert, dass die Durchführung einer Lymphknotenentfernung bei Salvage-Operationen kein Standardverfahren zu sein scheint. In der Übersichtsarbeit von Chade et al. wurde

nur bei 50% von 21 untersuchten Studien die chirurgische Lymphknotenentfernung überhaupt erwähnt [Chade 2012]. Die Autoren dieser Arbeit weisen auch auf das Fehlen von Studien hin, die den Zusammenhang zwischen stattgefundener Lymphknotenentfernung und karzinomspezifischer Überlebensrate untersuchen.

Perioperativ gab es in unserer Studie keinen Hinweis auf vermehrten Blutverlust in einer der untersuchten Gruppen. Der präoperative und postoperative (niedrigste) Hämoglobinwert sowie die Differenz der beiden Werte ergaben, wie auch die intraoperative Transfusionsrate (siehe oben), keinen Unterschied zwischen SRP- und RRP-Patienten. Der postoperativ niedrigste Wert lag in unserem SRP-Kollektiv im Median bei 11,0 ng/dl, was nur leicht geringer als die Hämoglobinkonzentration von 12,3 ng/dl bei Heidenreich et al. (1 Tag postoperativ) war [Heidenreich 2010a]. Der Parameter *intraoperativer Blutverlust (ml)* wurde in unserer Untersuchung nicht verwendet, da es sich bei dieser Angabe um eine grobe quantitative Abschätzung des Operationsteams handelt. Unter Verwendung dieses Parameters fanden Chade et al. in ihrer Übersichtsarbeit bei 18 Studien über offene, retropubische Salvage-Operationen eine Schwankungsbreite von 119 ml – 1 L [Chade 2012]. Die valide Vergleichbarkeit des Parameters *intraoperativer Blutverlust* zwischen Studien unterschiedlicher Zentren ist unseres Erachtens schwer möglich.

Nach Durchführung einer Prostatektomie wird zur komplikationslosen Heilung der Anastomose ein Dauerkatheter (DK) in die Harnblase eingelegt. In unserer Studie lag die Katheterliegezeit bei SRP- und RRP-Patienten im Median bei 7 Tagen, in den Untergruppen Radiatio, Brachy und HIFU gab es keine Unterschiede. Dies stimmt mit Ergebnissen von Heidenreich et al. (Median 8 Tage) überein. Auch diese Studie zeigte keine Abweichungen bei Patienten mit unterschiedlichen Primärtherapien [Heidenreich 2010a]. Bei SRP- (Median 22 Tage) und RRP-Patienten (Median 13 Tage) der Serie von Gotto et al. war die Katheterliegezeit deutlich erhöht [Gotto 2010]. Hier wurde der Katheter bei Salvage-Patienten zur Unterstützung des Heilungsverlaufes standardmäßig 3 Wochen belassen. Dies wurde von den Autoren als möglicher Grund für die erhöhte Rate an Harnwegsinfektionen (besonders im spät-postoperativen Verlauf) beschrieben. Eine auffällig hohe Zahl von Harnwegsinfektionen ist weder bei Heidenreich et al. noch in unserer Studie bekannt. Zur Beurteilung des Heilungsverlaufes (Daten zur poststationären Katheterentfernung lagen nur teilweise vor) wurden in unserer Studie das 1. Zystogramm postoperativ und die Entlassung mit DK untersucht. Deutlich mehr SRP- (20,8%) als RRP-Patienten (4,6%) hatten ein auffälliges Zystogramm. Auch wurden mehr SRP- (16,7%) als RRP-Patienten (2,0%) mit liegendem DK entlassen.

Vergleichbare Daten waren in der Literatur nicht zu finden. Gotto et al. beschrieben eine erhöhte Frequenz von Zystographien bei SRP-Patienten (in unserer Studie erhielten alle Patienten routinemäßig ein Zystogramm zwischen dem 6. und 8. Tag postoperativ), was laut den Autoren zu einem diagnostischen Ungleichgewicht und häufigerem Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen bei SRP-Patienten geführt haben könnte [Gotto 2010].

Patienten unserer Studie wurden nach 9 Tagen (Median), ohne große Unterschiede zwischen den Studien-Gruppen, entlassen. Dies geht mit Studien von Heidenreich et al. und Gotto et al. einher [Heidenreich 2010a; Gotto 2010]. Prasad et al. zeigten in ihrer Untersuchung eine deutlich längere Aufenthaltsdauer bei SRP- (7 Tage) gegenüber RRP-Patienten (3 Tage) [Prasad 2012]. Ein Stationsaufenthalt von 8 – 10 Tagen ist unseres Erachtens hinsichtlich postoperativer Katheterisierung und möglicher Komplikationen sinnvoll.

Bei Auftreten eines lokalen Tumorrezidivs nach initialer Bestrahlung werden gemäß einer Studie von Grossfeld et al. mehr als 90% der Patienten mittels hormonablativer Therapie behandelt [Grossfeld 2002]. Therapieassoziierte Morbidität war der Hauptgrund für die zurückhaltende Anwendung der kurativ-beabsichtigten Salvage-Operation in der Vergangenheit. In den frühen 1990er Jahren zeigten viele Studien hinsichtlich der Komplikationsrate bescheidene Ergebnisse. In einer Studie von Pontes et al. aus dem Jahr 1993 wurden 43 Patienten mit Salvage-Operation (35 SRP und 8 Salvage-Zystoprostektomie) behandelt, nachdem es post-Strahlentherapie (1982 – 1991) zu einem Rezidiv kam. Es wurden 9,3% (n=4) Rektumverletzungen, 2,3% (n=1) Ureterverletzungen und 1 perioperativer Todesfall beschrieben. Anastomosenstrikturen traten bei 11,6% (n=5) der Patienten auf [Pontes 1993]. Bei einem SRP-Kollektiv von Rogers et al. (1995) mit 40 Patienten traten 15,0% (n=6) Rektumverletzungen (2 Patienten wurden vorübergehend mittels Kolostomie versorgt) und 27,5% (n=11) Anastomosenstrikturen auf [Rogers 1995]. In dieser Studie wurde explizit auf die technische Herausforderung der Salvage-Operation hingewiesen.

Im Hinblick auf verbessertes Outcome durch fortgeschrittenere Operationstechniken und eine striktere Patientenauswahl untersuchte eine Arbeitsgruppe um Stephenson (2004) Komplikationsraten bei SRP-Patienten zu 2 unterschiedlichen Zeitpunkten. Bei 100 Patienten mit PCa-Rezidiv nach Strahlentherapie (58 Radiatio, 42 Brachytherapie) wurde zwischen 1984 und 2003 eine offene, retropubische SRP durchgeführt. Patienten mit einer Operation vor dem Jahr 1993 wurden mit

behandelten Patienten danach verglichen. Die Rate an intraoperativen Rektumverletzungen sank von 15% in der frühen auf 2% in der späteren Behandlungsperiode. Auch höher-gradige, postoperative Komplikationen konnten in der späteren Phase (13%) seltener verzeichnet werden als im früheren Zeitraum (33%). Stephenson et al. verwiesen einerseits auf verbesserte Operationstechniken und andererseits auf ein geringeres Komplikationsrisiko bei Primärtherapie mittels externer Radiatio oder transperinealer Brachytherapie im Gegensatz zu retropubischer Brachytherapie oder pelviner Lymphknotendissektion vor Strahlentherapie [Stephenson 2004]. Besonders die retropubische Brachytherapie führte zu starker Fibrose im kleinen Becken [Heidenreich 2006].

Die Arbeitsgruppe um Chade et al. (2012) untersuchte in ihrer systematischen Übersichtsarbeit den Unterschied im Therapiezeitpunkt wie Stephenson et al.. Perioperative Komplikationen der SRP-Patienten vor und nach dem Jahr 2000 wurden einander gegenübergestellt. Vor 2000 traten Rektumverletzungen zwischen 0% - 28% und Anastomosenstrikturen zwischen 7% – 27,5% auf, danach 2% – 10% Rektumverletzungen und 11% – 41% Anastomosenstrikturen. Schwerwiegende Komplikationen (Clavien Grad ≥ 3) wurden im gesamten Kollektiv bei 0% – 25% der Patienten verzeichnet [Chade 2012].

Es konnte mit den Studien von Chade und Stephenson eine Reduktion der perioperativen Komplikationsrate im Verlauf der Zeit nachgewiesen werden. Einzig das Auftreten von Anastomosenstrikturen war bei Arbeiten nach dem Jahr 2000 erhöht. Diese Komplikation scheint trotz verbesserter Operations- und Bestrahlungstechnik, größerer chirurgischer Erfahrung und strengerer Patientenselektion ein beständig hohes Operationsrisiko zu bleiben. Die Arbeitsgruppe um Heidenreich et al. konnte in ihrer aktuellen Studie mit 55 SRP-Patienten eine geringe Anzahl an Anastomosenstrikturen von nur 10,9% aufzeigen [Heidenreich 2010a]. Dies wird von den Autoren mit der Durchführung einer weiten Blasenhalresektion und der Technik der konsekutiven Blasenhalstrekonstruktion begründet. Das postoperative Outcome blieb mit einer vergleichsweise niedrigen Inkontinenzrate und geringen Anzahl an Anastomoseninsuffizienzen davon unbeeinflusst.

Ein Kritikpunkt der Übersichtsarbeit von Chade et al. ist die mangelnde Information über die zeitliche Einordnung der Komplikationen. In aktuellen Studien, wie auch in unserem Kollektiv wurde dieser Umstand berücksichtigt und zwischen Früh- (≤ 30 Tage) und Spätkomplikationen unterschieden. Die Publikation von Heidenreich et al.

mit 55 SRP-Patienten verzeichnete intraoperativ bei 3,6% (n=2) Rektumverletzungen und eine Komplikationsrate von 27,3% (n=15) innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ. Danach (Spät komplikationen) lag die Rate bei 30,9% (n=17), wobei hier das Auftreten von Inkontinenz miteingerechnet wurde. Alle Anastomosenstrikturen (10,9%) waren Teil der Spät komplikationen [Heidenreich 2010a].

Bei Gotto et al. (2010) kam es zu 57 Komplikationen (\leq 30 Tagen) bei 98 SRP-Patienten. In dieser Serie wurden Patienten nach SRP mit einer Kontrollgruppe von 3.458 Patienten nach konventioneller Prostatektomie (RRP) verglichen. In dieser RRP-Kontrollgruppe gab es im gleichen Zeitraum 912 Komplikationen. Zusätzlich wurde in dieser Studie eine Einteilung zwischen medizinischen und chirurgischen Komplikationen getroffen. Es wurden 29,8% (n=17) medizinische Komplikationen und 70,2% (n=40) chirurgische Komplikationen in der SRP-Gruppe dokumentiert. Der Anteil chirurgischer Komplikationen in der RRP-Gruppe lag bei 62,0% (n=565). Eine statistische Regressionsanalyse zeigte bei SRP-Patienten ein signifikant höheres Risiko für Harnwegsinfektionen, Anastomosenstrikturen, Harnverhalt, Fisteln des Harntrakts, Abszesse und Rektumverletzungen als in der Kontrollgruppe. Auch die Art der Primärtherapie vor einer Salvage-Operation wirkte sich auf die Komplikationswahrscheinlichkeit aus. Die Inzidenz von Anastomosenstrikturen und Harnverhalt war bei externer Radiatio (oder kombiniert mit Brachytherapie) höher als bei alleiniger Brachytherapie. Insgesamt kam es zu 9,2% (n=9) Rektumverletzungen und 41,8% (n=41) Anastomosenstrikturen im SRP-Kollektiv [Gotto 2010].

Auch eine Studie der Arbeitsgruppe um Prasad (2012) untersuchte die Operationsformen RRP (18.218 Patienten) und SRP (99 Patienten). Alle Patienten dieser Untersuchung waren 65 Jahre oder älter. Insgesamt traten etwa 3 Mal so häufig postoperative Frühkomplikationen (\leq 30 Tage) in der SRP- (60,1%) als in der RRP-Gruppe (22,7%) auf. Hinsichtlich Spät komplikationen ($>$ 30 Tage) wurde gezeigt, dass SRP-Patienten (55,4%) ein etwa 5 Mal höheres Risiko für das Auftreten von Anastomosenstrikturen als RRP-Patienten (11,7%) hatten [Prasad 2012].

In unserer Studie wurden die Ergebnisse in intraoperative, frühe postoperative (\leq 30 Tage) und Spät komplikationen ($>$ 30 Tage postoperativ) eingeteilt. Intraoperativ lag im SRP-Kollektiv die Rate an Rektumverletzungen bei 4,2% (n=1). Dieses Ergebnis liegt, wie auch bei Heidenreich et al. (3,6%) [Heidenreich 2010a], im unteren Bereich der 18 untersuchten Publikationen von Chade et al. (2 – 10%) [Chade 2012]. Die

aufgetretene Rektumverletzung in unserem Kollektiv könnte mit der primär durchgeführten Brachytherapie in Verbindung stehen. In der Literatur werden Salvage-Operationen nach brachytherapeutischer Erstbehandlung, bedingt durch vermehrte fibrotische Adhäsionen, als komplexer und aufwändiger beschrieben [Heidenreich 2010b]. Diese fibrotischen Veränderungen, häufig zwischen Symphyse, Harnblase und den Iliakalgefäßen, führen zum Verlust anatomischer Schichten und erschweren die Operabilität.

Insgesamt traten in unserer Studie bei 248 RRP- (33,3%) und 11 SRP-Patienten (45,8%) postoperative Komplikationen auf. Die Komplikationsrate von 45,8% der SRP-Gruppe liegt damit über dem Ergebnis von Heidenreich et al. (27,3%) [Heidenreich 2010a] bzw. unter dem von Prasad et al. (60,1%) [Prasad 2012]. Eine 3 Mal häufigere Komplikationsrate in der SRP- als in der RRP-Gruppe, wie bei Prasad et al. beschrieben, wurde in unserem Kollektiv nicht bestätigt. Bei Prasad et al. wurden ausschließlich Patienten ≥ 65 Jahre untersucht, was für die höhere Morbidität mitverantwortlich sein könnte. Das Alter des SRP-Kollektivs unserer Studie bzw. das bei Heidenreich et al. lag im Median bei 68,9 Jahren (57,6 – 76,1) bzw. 65,3 Jahren (45 – 82).

Die Einteilung postoperativer Komplikationen in medizinische und chirurgische lehnt sich an die Methodik der Studie von Rabbani et al. des Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Centers an, dessen Ziel die standardisierte Erfassung und folglich bessere Vergleichbarkeit von Komplikationen bei primärer Prostatektomie war [Rabbani 2010]. Die Arbeitsgruppe um Gotto des gleichen Instituts war gemäß unserer Literaturrecherche bisher die einzige, welche diese Einteilung für die Salvage-Prostatektomie übernahm. Medizinische Komplikationen traten bei RRP- (10,8%) und SRP-Patienten (8,3%) etwa gleich oft auf. Chirurgische Komplikationen kamen bei SRP-Patienten (45,8%) häufiger vor als bei RRP-Patienten (25,0%). In der Vergleichsstudie von Gotto et al. hatten mehr SRP-Patienten medizinische (26%) und chirurgische (53%) Komplikationen als in unserem SRP-Kollektiv [Gotto 2010]. Bei RRP-Patienten war die medizinische (9%) und chirurgische (19%) Morbiditätsrate mit unserem RRP-Kollektiv vergleichbar.

Bei SRP-Patienten unserer Studie zeigte sich ein deutliches Überwiegen chirurgischer Komplikationen (84,2% aller Komplikationen). Im RRP-Kollektiv war der Anteil chirurgischer Komplikationen (71,6% aller Komplikationen) geringer. Dies geht mit Ergebnissen von Gotto et al. (SRP 70,2% vs. RRP 62,0%) einher [Gotto 2010].

Die Differenzierung zwischen medizinischer und chirurgischer Morbidität ermöglicht ein besseres Verständnis für postoperative Komplikationsraten. Chirurgische

Komplikationen sind vorwiegend operationsbedingt und eingriffsspezifisch, während medizinische Komplikationen zum Großteil ein allgemeines perioperatives Risiko darstellen. Angesichts des komplexen operativen Eingriffs bei Salvage-Prostatektomien kann demnach chirurgisches Outcome und Morbidität besser vergleichbar gemacht werden. Neben der Clavien-Dindo-Klassifikation (therapiebedingte Einteilung in Schweregrade) könnte diese Einteilung ergänzend verwendet werden. Zusätzlich könnte die Angabe über die Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen ein exakteres Bild über das Ausmaß der jeweiligen Komplikationen schaffen, da einzelne Patienten mehrere Komplikationen mit unterschiedlichem Schweregrad haben können. Ein validierter Standard zur Einteilung einzelner Komplikationen in medizinische und chirurgische Bereiche fehlt bisher.

Der Anteil höher-gradiger Komplikationen (Clavien \geq III) innerhalb von 30 Tagen postoperativ liegt zwischen den Gruppen bei 12,2% (RRP) und 12,5% (SRP) gleich hoch. Dies entspricht in der SRP-Gruppe einer niedrigeren Rate als bei Gotto et al. (24,9%) [Gotto 2010] und liegt in der Übersichtsarbeit von Chade et al. im mittleren Bereich (0% - 25%) [Chade 2012]. Alle höher-gradigen Komplikationen traten in unserem Kollektiv bei Patienten der Brachy-Gruppe auf. Dies könnte mit den erschwerten intraoperativen Bedingungen nach primärer Brachytherapie in Zusammenhang stehen.

Die Rate an Anastomosenstrikturen, die anhand unserer Daten erfasst werden konnten, lag in unserem SRP-Kollektiv bei 12,5% (n=3). Dabei traten alle Anastomosenstrikturen, wie auch bei Heidenreich et al. [Heidenreich 2010a], als Spät komplikationen (> 30 Tage postoperativ) auf. Sämtliche Patienten unseres SRP-Kollektivs mit aufgetretener Anastomosenstriktur wurden primär mit alleiniger externer Radiatio (oder kombiniert mit Brachytherapie) behandelt. Dies geht mit dem Ergebnis von Gotto et al. einher, wonach Patienten mit alleiniger externer Radiatio (oder kombiniert mit Brachytherapie) eine höhere Inzidenzrate an Anastomosenstrikturen (und Harnwegsinfektionen) hatten als mit alleiniger Brachytherapie. Konträr dazu konnten Chade et al. keine Korrelation zwischen Primärtherapie-Art und Komplikationsrate herstellen [Chade 2012].

Im Hinblick auf perioperative Mortalität von SRP-Patienten zeigte die Übersichtsarbeit von Chade et al. bei 29 überprüften Studien keinen Todesfall nach dem Jahr 2000 [Chade 2012]. Auch in unserer Studie gab es keinen perioperativen Todesfall. Im späteren Verlauf starben von 3 SRP-Patienten 2 an den Folgen des

PCa und 1 auf Grund anderer Ursache. In der Untersuchung von Heidenreich et al. war bei einem ähnlichen Follow-Up von 23 Monaten kein Todesfall unter den SRP-Patienten bekannt [Heidenreich 2010a]. Das vergleichsweise niedrige Patientenalter zum Operationszeitpunkt von 65,2 Jahren (Mittelwert) bei Heidenreich et al. gegenüber 68,9 Jahren (Median) bei SRP-Patienten unserer Studie könnte ein Grund für die unterschiedlichen Mortalitätsraten sein.

Die subjektive Einschätzung der Patienten bezüglich ihres Gesundheitszustandes/Lebensqualität wurde mit dem standardisierten Fragebogen QLQ-C30 evaluiert. Bei Patienten mit konventioneller RRP bleibt die Einschätzung ihres Gesundheitszustandes durch die Operation unbeeinflusst. Bis auf einen Knick nach 3 Monaten postoperativ, unterscheidet sich auch der Grad an allgemeiner Lebensqualität vor und nach dem Eingriff nicht. Bei Patienten mit Salvage-Operation sinkt die gesundheitliche Zufriedenheit postoperativ, steigt jedoch bis 3 Jahre nach der Operation auf ein ähnlich hohes Niveau wie präoperativ und ist zu diesem Zeitpunkt vergleichbar mit dem Niveau von RRP-Patienten. Die Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität in der SRP-Gruppe ändert sich präoperativ sowie im postoperativen Verlauf kaum und liegt konstant unter dem Niveau der RRP-Gruppe. Nach 3 Jahren zeigt sich aber ein annähernd gleich hoher Grad an Lebensqualität wie bei RRP-Patienten. Eine valide Aussage zum Einfluss der Primärtherapie-Art auf die Lebensqualität war anhand der Ergebnisse in unserer Studie nicht möglich. Bisher wurden Patienten mit Rezidiv nach Primärtherapie zumeist hormonablativ behandelt, Salvage-Operationen spielten wegen potentiell erhöhter Inkontinenz- und Impotenzraten (neben gesteigerter Komplikationsraten) eine untergeordnete Rolle. Funktionelle Einschränkungen wurden dabei mit einer niedrigen Lebensqualität gleichgesetzt. Untersuchungen zur Einschätzung der globalen Gesundheitssituation von SRP-Patienten fehlen jedoch. In unserer Studie war der Grad an Lebensqualität bei SRP-Patienten 3 Jahre postoperativ etwa auf dem präoperativen Niveau. Angesichts der signifikanten Morbidität bei Anwendung hormonablativer Therapien (HAT), sind Vergleichsstudien zur allgemeinen Lebensqualität zwischen alleiniger Salvage-Operation und alleiniger HAT erforderlich.

Präoperativ war ein gleich großer Anteil an Patienten der RRP- (94,5%) und SRP-Gruppe (93,3%) kontinent. Vergleichsstudien von Gotto et al. (91,8%) [Gotto 2010] und Heidenreich et al. (85,5%) [Heidenreich 2010a] zeigten eine ähnlich hohe präoperative Kontinenzrate bei Patienten nach Primärtherapie. Neben operationsbedingten Komplikationen waren niedrige postoperative Kontinenzraten bisher ein Kontrapunkt zur SRP-Therapiewahl. Chade et al. untersuchten in ihrer

Übersichtsarbeit 19 Publikationen von SRP-Kollektiven mit offener, retropubischer Operation und kamen dabei auf eine postoperative Kontinenzrate von 21% – 90% [Chade 2012]. Die Kontinenzrate von 30% (3 Jahre postoperativ) bei Gotto et al. liegt im unteren Bereich dieser Übersichtsarbeit [Gotto 2010]. Heidenreich et al. dagegen mit 80,0% im oberen [Heidenreich 2010a]. Wie bei Chade et al. auch beschrieben, erschwert das Fehlen einer einheitlichen Definition von *kontinent* die Vergleichbarkeit zwischen Publikationen. Bei Gotto et al. wurden Patienten ohne Vorlage, bei Heidenreich et al. ohne und/oder 1 Vorlage als kontinent definiert. In unserer Studie wurde *kontinent*, vergleichbar mit Heidenreich et al., als Verwendung keiner und/oder 1 Vorlage (immer trocken) definiert (siehe 2.8.2). Die Kontinenzrate (nach 1 Jahr) lag in unserem SRP-Kollektiv bei 60%. Dabei gab es Daten zu 5 von 14 präoperativ kontinenten Patienten, was die Aussagekraft deutlich reduziert. Heidenreich et al. untersuchten in ihrer Studie die Korrelation von Primärtherapie und postoperativer Kontinenz und beschrieben eine positive Auswirkung von alleiniger Brachytherapie auf die postoperative Kontinenz. Unter Berücksichtigung der limitierten Kontinenzdaten, konnte dies in unserer Studie nicht bestätigt werden. Prospektiv angelegte Studien mit einheitlichen Fragebögen und valider Vergleichbarkeit (übereinstimmende Definition von Kontinenz) sollten folgen, um prä- und postoperative Kontinenzraten von SRP-Patienten adäquat zu evaluieren.

Studien hinsichtlich prä- und postoperativer Erektionsfähigkeit zeigten bisher hohe Impotenzraten bei SRP-Patienten. In der Übersichtsarbeit von Chade et al. wurde in 13 untersuchten Studien über SRP-Patienten eine Rate an erektiler Dysfunktion von 9 – 90% (mit Ausschluss von 2 Studien bei kleiner Kohorte 9 – 50%) gezeigt [Chade 2012]. In unserer Studie waren präoperativ 25% (3 von 12) der SRP-Patienten potent. Dieses Ergebnis ist mit Potenzraten der Studien von Heidenreich et al. (27,3%) [Heidenreich 2010a] und Gotto et al. (33%) [Gotto 2010] vergleichbar. Bei RRP-Patienten unserer Studie waren es im Gegensatz dazu deutlich mehr mit einem Anteil von 46,8%. Postoperativ zeigte die Übersichtsarbeit von Chade et al. einen Erhalt der Potenz bei 0 – 20% der SRP-Patienten. Unter Berücksichtigung der limitierten Datenlage, war es ein Anteil von 4,2% (n=1) unserer SRP- (nach 36 Monaten) gegenüber 35,3% der RRP-Patienten. Bei 33,3% (1 von 3) der Patienten konnte die Potenz postoperativ erhalten bleiben. Bei Heidenreich et al. waren 7,3% aller SRP-Patienten postoperativ potent, was 66,7% der präoperativ Potenten entspricht. Wie in der Literatur beschrieben, haben Patienten mit guter erektiler Funktion vor SRP sowie bei Durchführung nervschonender Operationstechniken postoperativ eine höhere Chance potent zu bleiben [Masterson 2005]. Dennoch sind

Potenzraten nach Salvage-Operation allgemein niedrig, was auch durch die hohe Impotenzrate nach primärtherapeutischer Behandlung bedingt ist.

Zusammengefasst dargestellt, offene SRPs sind heutzutage von erfahrenen Chirurgen durch verbesserte Operationstechniken sowie moderner nicht-operativer Erstbehandlung gut durchführbar und mit einer niedrigen intraoperativen Morbidität assoziiert. Frühe postoperative Komplikationsraten (≤ 30 Tage) sind höher als bei konventionellen Prostatektomien. Für höher-gradige Komplikationen könnten vorwiegend brachytherapeutische Primärtherapien ursächlich sein. Ferner ist das Auftreten von Anastomosenstrikturen ein beständig hohes Risiko nach SRP. Der hohe Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem Tumorwachstum in unserer Studie macht eine strikte Patientenselektion mit gründlicher präoperativer Diagnostik unter Einbeziehung beschriebener prognostischer Parameter wie PSA-Wert und Biopsie-Gleason-Score zukünftig obligat. Brachytherapien als Primärbehandlung scheinen mit organbegrenztem Tumorwachstum positiv korreliert zu sein. Die Durchführung einer erweiterten pelvinen Lymphadenektomie könnte möglicherweise einen Staging-Vorteil bringen. Bei niedrigen präoperativen Inkontinenzraten zeigt sich postoperativ eine deutlich erhöhte Rate, mit nur wenigen Ausnahmen in der Vergleichsliteratur. Die erektile Dysfunktion bleibt bei SRP-Patienten unter Berücksichtigung der bereits niedrigen Erektionsfähigkeit präoperativ eine folgenschwere Komplikation. Die Einschätzung von SRP-Patienten zu allgemeiner Lebensqualität scheint mit längerem postoperativen Verlauf positiv korreliert zu sein. Um Therapieentscheidungen zukünftig auch im Hinblick auf Beeinflussung der allgemeinen Lebensqualität zu fällen, sind separate Analysen zwischen alleiniger Hormontherapie und SRP notwendig.

In unserer Studie gibt es einige Limitationen. Zuerst ist die kleine Fallzahl in der SRP-Gruppe zu berücksichtigen. Definitive Schlussfolgerungen können aus den Ergebnissen damit nicht gezogen werden.

Trotz prospektiver Erfassung der Patientendaten, fand die Auswertung hinsichtlich der Fragestellung retrospektiv statt. Patientendaten, besonders welche außerhalb des Klinikums rechts der Isar erfasst und dokumentiert wurden, könnten lückenhaft sein. Es wäre möglich, dass Komplikationen durch mangelhafte Dokumentation während des stationären Aufenthaltes, nicht erfasst wurden. Auch poststationär war die Erfassung von Komplikationen bzw. des gesamten Verlaufs auf vorliegende Arztbriefe und subjektive Patientenangaben in Fragebögen beschränkt.

Patienten der SRP-Gruppe wurden in unterschiedlichen Zentren zwischen 1999 und 2012 erstbehandelt. Der fehlende Therapie-Standard in den Behandlungszentren und die Änderung von Behandlungsprotokollen im Verlauf der Zeit bedingen unterschiedliche präoperative Ausgangssituationen. Anfang der 2000er Jahre wurde die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) schrittweise eingeführt, was eine gezielte Applikation höherer Strahlendosen ermöglichte.

Subjektive Patientendaten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und funktionellem Outcome müssen unter Berücksichtigung des limitierten Rücklaufs von Fragebögen betrachtet werden. Informationen zur Erektionsfähigkeit (3 Jahre postoperativ) lagen beispielsweise nur von 1 SRP-Patient vor. Zudem wurden vor der Operation ein Drittel der SRP-Patienten hormonablativ behandelt, bei RRP-Patienten war dies ein Ausschlusskriterium, was den Vergleich bezüglich Lebensqualität und Erektionsfähigkeit erschwert.

Zuletzt stellt die Durchführung der Studie an einem erfahrenen Tumorzentrum eine Limitation dar. Studienergebnisse sind nicht für die Allgemeinheit aller Versorgungszentren generalisierbar.

Zur Evaluation von perioperativer Morbidität und Outcome bei SRP-Patienten sind zukünftig Studien in einem prospektiven Design notwendig. Die sichere Erfassung aller Komplikationen und Daten, auch im späten postoperativen Verlauf, wäre damit gewährleistet. Es sollten SRP-Patienten mit Primärtherapien bei standardisierter Behandlungstechnik ausgewählt werden. Valide Analysen zum Einfluss der Primärtherapie-Art auf die Komplikationsrate werden dadurch ermöglicht, was hinsichtlich moderner Bestrahlungstechniken neue Erkenntnisse zeigen könnte.

In unserer Studie wurde bei allen Patienten eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Der hohe Anteil an SRP-Patienten mit Tumorbeteiligung des Lymphabflussweges könnte auf eine bedeutende diagnostische therapeutische Relevanz hinweisen. Separate Studien sind erforderlich, um einen Zusammenhang zwischen Lymphknotenentfernung und karzinomspezifischer Überlebensraten zu prüfen.

Zur besseren Vergleichbarkeit des funktionellen Outcomes sind einheitliche Definitionen von Potenz und Kontinenz in zukünftigen Studien wünschenswert. Dabei sollte die Evaluation zudem mit standardisierten Fragebögen erfolgen. Der Einfluss der SRP auf die allgemeine Lebensqualität ist unseres Erachtens ein wichtiger Bestandteil der Therapieentscheidung. Gerade im Hinblick auf die häufig angewandte Alternativbehandlung HAT, welche potentiell Nebenwirkungen impliziert, sind Vergleichsstudien zwischen alleiniger SRP und HAT erforderlich.

5 Zusammenfassung

Die Salvage radikale Prostatektomie ist eine Behandlung mit kurativer Intention und wird bei Patienten mit lokal begrenztem Tumorrezidiv nach Primärtherapie eingesetzt. Dieses Therapieverfahren wurde ob der Schwierigkeit des Eingriffs und der erhöhten peri- und postoperativen Morbidität bisher nur bedingt angewandt.

Im Rahmen dieser Studie wurden Daten von 768 Patienten erfasst, die sich zwischen 2006 und 2013 in der urologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar einer offenen retropubischen Prostatovesikulektomie und pelvinen Lymphadenektomie unterzogen. Davon wurden 744 Patienten bei Erstdiagnose und 24 Patienten bei Vorliegen eines Lokalrezidivs nach primärer Brachy-, HIFU- und/oder externer Strahlentherapie operiert. Der Vergleich von perioperativen Komplikationsraten sowie onkologisch und funktionellem Outcome zwischen Patienten mit konventioneller und Salvage-Prostatektomie war das Hauptziel dieser Arbeit.

In dieser Studie wurden klinische Patientendaten anhand von Arztbriefen und stationären Patientenakten in einer Datenbank erfasst und retrospektiv ausgewertet. Zur Evaluation von Lebensqualität (QLQ-C30), Harninkontinenz (ICIQ-SF 2004) und Potenz (IIEF-6) wurden validierte und standardisierte Fragebögen eingesetzt.

Patienten mit Salvage radikaler Prostatektomie waren gegenüber Patienten mit primärer Prostatektomie älter und hatten angesichts strikter Patientenselektion einen niedrigeren Charlson-Score sowie aufgrund der Primärtherapie einen geringeren präoperativen PSA-Wert. Es gab keinen Unterschied bezüglich Operationsdauer und intraoperativem Blutverlust bzw. Transfusionsrate. Im pathologischen Prostatektomie-Präparat zeigte sich bei Salvage-Patienten ein fortgeschritteneres Tumorwachstum mit vermehrtem Auftreten von positiven Resektionsrändern und Samenblaseninfiltration sowie höherem Gleason-Score. Bei deutlich mehr Salvage-Patienten, etwa einem Drittel, wurde eine Tumorbeteiligung des Lymphabflussweges nachgewiesen. Die Aufenthaltsdauer und Katheterliegezeit unterschieden sich zwischen den Patientengruppen nicht. Intraoperativ kam es im Salvage-Kollektiv zu 1 Rektumverletzung. Postoperativ hatten Salvage-Patienten insgesamt mehr Frühkomplikationen (≤ 30 Tage), größtenteils chirurgischer Natur. Der Anteil höhergradiger Frühkomplikationen (Clavien \geq III) war in den Patientengruppen gleich hoch. Intraoperative und höher-gradige postoperative Frühkomplikationen kamen ausschließlich bei Patienten mit primär durchgeführter Brachytherapie vor. Es traten bei 3 Salvage-Patienten Anastomosenstrikturen auf, alle > 30 Tage postoperativ und bei Patienten mit primärer Radiatio oder Kombination mit Brachytherapie. Es gab keinen perioperativen Todesfall. Zu späteren Zeitpunkten starben 3 Salvage-

Patienten, davon 2 an den Folgen des Prostatakarzinoms. Die Einschätzung der Salvage-Patienten zu Lebensqualität bzw. Gesundheitszustand war infolge des primärtherapeutischen Verlaufs erwartungsgemäß niedriger als in der Vergleichsgruppe. Bei Salvage-Patienten wurde das präoperative Ausgangsniveau nach 3 Jahren wieder annähernd erreicht. Ein gleich großer Anteil beider Patientengruppen war präoperativ kontinent. Postoperativ zeigte sich eine deutlich niedrigere Kontinenzrate im Salvage-Kollektiv. Die Erektionsfähigkeit war bei Salvage-Patienten ob der Primärbehandlung sowohl prä- als auch postoperativ niedriger.

Die Salvage radikale Prostatektomie ist gut durchführbar und mit einer niedrigen Rate intraoperativer Morbidität assoziiert. Perioperative Parameter wie Operationsdauer, Blutverlust und Katheterliegezeit sind mit konventionellen Prostatektomien vergleichbar. Ein erhöhtes Risiko postoperativer, vor allem niedrig-gradiger Frühkomplikationen, besteht jedoch. Höher-gradige Morbidität ist mit konventioneller Prostatektomie vergleichbar und könnte bei brachytherapeutischer Erstbehandlung vermehrt auftreten. Eine gesteigerte Rate an Anastomosenstrikturen stellt bis heute ein Problem im postoperativen Verlauf dar. Der hohe Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem Tumorwachstum macht eine noch strengere Patientenselektion mit gründlichem präoperativen Staging unter Einbeziehung in der Literatur beschriebener prognostischer Parameter, wie präoperativer PSA-Wert und Biopsie-Gleason-Score, zukünftig notwendig. Frühe Rezidiv-Diagnose und Therapieentscheidung sowie die Durchführung einer erweiterten pelvinen Lymphadenektomie könnten einen diagnostischen und therapeutischen Vorteil bringen. Studienergebnisse zu funktionellem Outcome unterliegen bislang großen Schwankungen mit tendenziell hohen Inkontinenzraten. Besonders die erektile Dysfunktion bleibt, unter Berücksichtigung der bereits niedrigen präoperativen Erektionsfähigkeit, nach einer Salvage-Operation problematisch. Eine positive Korrelation scheint zwischen allgemeiner Lebensqualität und längerem postoperativen Verlauf zu bestehen. Um Therapieentscheidungen zukünftig auch im Hinblick auf die allgemeine Lebensqualität der Patienten zu fällen, sind separate Analysen zwischen alleiniger Hormontherapie und Salvage-Operation erforderlich.

Die Salvage-Prostatektomie ist durch moderne Primärtherapieverfahren, verbesserte Operationstechniken und größerer Erfahrung heutzutage eine kurativ-intendierte Therapieoption mit geringer perioperativer Komplikationsrate. Das erhöhte Risiko für Anastomosenstrikturen und eingeschränktes onkologisches sowie funktionelles Outcome sollten hinsichtlich Patientenselektion und -aufklärung berücksichtigt werden.

6 Literaturverzeichnis

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. C. & et al. (1993). "The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology." J Natl Cancer Inst 85 (5): 365-376
- Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P., Ulmsten, U., van Kerrebroeck, P., Victor, A., Wein, A. & Standardisation Sub-committee of the International Continence, S. (2002). "The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society." Neurourol Urodyn 21 (2): 167-178
- Agarwal, P. K., Sadetsky, N., Konety, B. R., Resnick, M. I., Carroll, P. R. & Cancer of the Prostate Strategic Urological Research, E. (2008). "Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes." Cancer 112 (2): 307-314
- Albertsen, P. C., Fryback, D. G., Storer, B. E., Kolon, T. F. & Fine, J. (1995). "Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer." JAMA 274 (8): 626-631
- Albertsen, P. C., Hanley, J. A. & Fine, J. (2005). "20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer." JAMA 293 (17): 2095-2101
- Alongi, F., De Bari, B., Campostrini, F., Arcangeli, S., Matei, D. V., Lopci, E., Petralia, G., Bellomi, M., Chiti, A., Magrini, S. M., Scorsetti, M., Orecchia, R. & Jereczek-Fossa, B. A. (2013). "Salvage therapy of intraprostatic failure after radical external-beam radiotherapy for prostate cancer: A review." Crit Rev Oncol Hematol 88 (3): 550-563
- Aus, G., Abrahamsson, P. A., Ahlgren, G., Hugosson, J., Lundberg, S., Schain, M., Schelin, S. & Pedersen, K. (2002). "Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial." BJU Int 90 (6): 561-566
- Bihrlé, R., Foster, R. S., Sanghvi, N. T., Donohue, J. P. & Hood, P. J. (1994). "High intensity focused ultrasound for the treatment of benign prostatic hyperplasia: early United States clinical experience." J Urol 151 (5): 1271-1275
- Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Garmo, H., Stark, J. R., Busch, C., Nordling, S., Haggman, M., Andersson, S. O., Bratell, S., Spangberg, A., Palmgren, J., Steineck, G., Adami, H. O., Johansson, J. E. & Investigators, S. (2011). "Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer." N Engl J Med 364 (18): 1708-1717
- Bostwick, D. G. (1989). "The pathology of early prostate cancer." CA Cancer J Clin 39 (6): 376-393
- Bostwick, D. G., Liu, L., Brawer, M. K. & Qian, J. (2004). "High-grade prostatic intraepithelial neoplasia." Rev Urol 6 (4): 171-179
- Brenner, D. J., Curtis, R. E., Hall, E. J. & Ron, E. (2000). "Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery." Cancer 88 (2): 398-406

- Briganti, A., Chun, F. K., Salonia, A., Suardi, N., Gallina, A., Da Pozzo, L. F., Roscigno, M., Zanni, G., Valiquette, L., Rigatti, P., Montorsi, F. & Karakiewicz, P. I. (2006). "Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer." Eur Urol 50 (5): 1006-1013
- Brooks, D. D., Wolf, A., Smith, R. A., Dash, C. & Guessous, I. (2010). "Prostate cancer screening 2010: updated recommendations from the American Cancer Society." J Natl Med Assoc 102 (5): 423-429
- Bruner, D. W., Moore, D., Parlanti, A., Dorgan, J. & Engstrom, P. (2003). "Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis." Int J Cancer 107 (5): 797-803
- Carter, C. A., Donahue, T., Sun, L., Wu, H., McLeod, D. G., Amling, C., Lance, R., Foley, J., Sexton, W., Kusuda, L., Chung, A., Soderdahl, D., Jackmaan, S. & Moul, J. W. (2003). "Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era." J Clin Oncol 21 (21): 4001-4008
- Catalona, W. J., Richie, J. P., Ahmann, F. R., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Flanigan, R. C., deKernion, J. B., Ratliff, T. L., Kavoussi, L. R., Dalkin, B. L. & et al. (1994). "Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men." J Urol 151 (5): 1283-1290
- Chade, D. C., Eastham, J., Graefen, M., Hu, J. C., Karnes, R. J., Klotz, L., Montorsi, F., van Poppel, H., Scardino, P. T. & Shariat, S. F. (2012). "Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature." Eur Urol 61 (5): 961-971
- Chancellor, M. B. (1999). "Mapping the future for incontinence treatment worldwide." Rev Urol 1 (3): 145-147
- Charlson, M., Szatrowski, T. P., Peterson, J. & Gold, J. (1994). "Validation of a combined comorbidity index." J Clin Epidemiol 47 (11): 1245-1251
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. (1987). "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation." J Chronic Dis 40 (5): 373-383
- Chen, M. E., Johnston, D. A., Tang, K., Babaian, R. J. & Troncoso, P. (2000). "Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications." Cancer 89 (8): 1800-1809
- Clavien, P. A., Sanabria, J. R. & Strasberg, S. M. (1992). "Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy." Surgery 111 (5): 518-526
- Corcoran, N. M., Godoy, G., Studd, R. C., Casey, R. G., Hurtado-Coll, A., Tyldesley, S., Goldenberg, S. L. & Gleave, M. E. (2012). "Salvage prostatectomy post-definitive radiation therapy: The Vancouver experience." Can Urol Assoc J: 1-6

- Cordeiro, E. R., Cathelineau, X., Thuroff, S., Marberger, M., Crouzet, S. & de la Rosette, J. J. (2012). "High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer." BJU Int 110 (9): 1228-1242
- Denis, L., Morton, M. S. & Griffiths, K. (1999). "Diet and its preventive role in prostatic disease." Eur Urol 35 (5-6): 377-387
- Destatis - Statistisches Bundesamt Deutschland (Hrsg.). (2006). "Bevölkerung Deutschlands bis 2050 - 11. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung." S.6
- DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., Deutsche Krebsgesellschaft e.V. & Deutsche Krebshilfe e.V. (2014). "Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms." AWMF-Register-Nummer (043/022OL) Version 3.1 - Aktualisierung: Oktober 2014
- Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P.-A. (2004). "Classification of Surgical Complications." Ann Surg 240 (2): 205-213
- Donat, S. M. (2007). "Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change." Urology 69 (2): 221-225
- Dripps, R. D. (1963). "New Classification of Physical Status." Anesthesiol 24: 111
- EAU - European Association of Urology. (2015). "Guidelines on Prostate Cancer." <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>, Aktualisierung: März 2015
- Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Jr., Amin, M. B., Egevad, L. L. & Committee, I. G. (2005). "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma." Am J Surg Pathol 29 (9): 1228-1242
- Fayers, P., Aaronson, N., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D. & Bottomley, A. (2001). "European Organization for Research and Treatment of Cancer on behalf of the EORTC Quality of Life Group, The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)." Brussels 2001
- Galalae, R. M., Martinez, A., Mate, T., Mitchell, C., Edmundson, G., Nuernberg, N., Eulau, S., Gustafson, G., Gribble, M. & Kovacs, G. (2004). "Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 58 (4): 1048-1055
- Gleason, D. F. (1966). "Classification of prostatic carcinomas." Cancer Chemother Rep 50 (3): 125-128
- Gotto, G. T., Yunis, L. H., Vora, K., Eastham, J. A., Scardino, P. T. & Rabbani, F. (2010). "Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy." J Urol 184 (1): 136-142
- Grado, G. L., Collins, J. M., Kriegshauser, J. S., Balch, C. S., Grado, M. M., Swanson, G. P., Larson, T. R., Wilkes, M. M. & Navickis, R. J. (1999). "Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure." Urology 53 (1): 2-10
- Graefen, M., Walz, J. & Huland, H. (2006). "Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy." Eur Urol 49 (1): 38-48

- Grills, I. S., Martinez, A. A., Hollander, M., Huang, R., Goldman, K., Chen, P. Y. & Gustafson, G. S. (2004). "High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds." J Urol 171 (3): 1098-1104
- Grossfeld, G. D., Li, Y. P., DP, P. L. & Carroll, P. R. (2002). "Patterns of failure after primary local therapy for prostate cancer and rationale for secondary therapy." Urology 60 (3 Suppl 1): 57-62; discussion 62-53
- Haberland, J., Wolf, U., Barnes, B., Bertz, J., Dahm, S., Laudi, A. & Kraywinkel, K. (2012). "Kurzfristige Prognosen der Krebsmortalität in Deutschland bis 2015." UMID: 17-23
- Hara, R., Jo, Y., Fujii, T., Kondo, N., Yokoyama, T., Miyaji, Y. & Nagai, A. (2008). "Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy." Urology 71 (2): 191-195
- Harris, R. & Lohr, K. N. (2002). "Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force." Ann Intern Med 137 (11): 917-929
- Haynes, S. R. & Lawler, P. G. (1995). "An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation." Anaesthesia 50 (3): 195-199
- Heidenreich, A., Ohlmann, C., Ozgur, E. & Engelmann, U. (2006). "Radikale Salvageprostatektomie bei lokalem Prostatakarzinomrezidiv nach Strahlentherapie. Funktionelle und onkologische Ergebnisse." Urologe A 45 (4): 474-481
- Heidenreich, A., Richter, S., Thuer, D. & Pfister, D. (2010a). "Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy." Eur Urol 57 (3): 437-443
- Heidenreich, A., Thuer, D. & Pfister, D. (2010b). "Lokales Prostatakarzinomrezidiv nach Strahlentherapie. Radikale Salvageprostatektomie." Urologe A 49 (6): 734-740
- Hodge, K. K., McNeal, J. E. & Stamey, T. A. (1989). "Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate." J Urol 142 (1): 66-70
- Horwitz, E. M., Thames, H. D., Kuban, D. A., Levy, L. B., Kupelian, P. A., Martinez, A. A., Michalski, J. M., Pisansky, T. M., Sandler, H. M., Shipley, W. U., Zelefsky, M. J., Hanks, G. E. & Zietman, A. L. (2005). "Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis." J Urol 173 (3): 797-802
- Hovels, A. M., Heesakkers, R. A., Adang, E. M., Jager, G. J., Strum, S., Hoogeveen, Y. L., Severens, J. L. & Barentsz, J. O. (2008). "The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis." Clin Radiol 63 (4): 387-395
- Hsing, A. W., Tsao, L. & Devesa, S. S. (2000). "International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality." Int J Cancer 85 (1): 60-67

- Huber, P., Debus, J., Jenne, J., Jochle, K., van Kaick, G., Lorenz, W. J. & Wannemacher, M. (1996). "Therapeutischer Ultraschall in der Tumortherapie. Grundlagen, Anwendungen und neue Entwicklungen." Radiologe 36 (1): 64-71
- Hummel, S., Simpson, E. L., Hemingway, P., Stevenson, M. D. & Rees, A. (2010). "Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation." Health Technol Assess 14 (47): 1-108
- Johns, L. E. & Houlston, R. S. (2003). "A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk." BJU Int 91 (9): 789-794
- Karakiewicz, P. I., Eastham, J. A., Graefen, M., Cagiannos, I., Stricker, P. D., Klein, E., Cangiano, T., Schroder, F. H., Scardino, P. T. & Kattan, M. W. (2005). "Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients." Urology 66 (6): 1245-1250
- Klotz, L. H., Goldenberg, S. L., Jewett, M. A., Fradet, Y., Nam, R., Barkin, J., Chin, J., Chatterjee, S. & Canadian Uro-Oncology, G. (2003). "Long-term follow-up of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy." J Urol 170 (3): 791-794
- Koutrouvelis, P., Hendricks, F., Lailas, N., Gil-Montero, G., Sehn, J., Khawand, N., Bondy, H. & Katz, S. (2003). "Salvage reimplantation in patients with local recurrent prostate carcinoma after brachytherapy with three dimensional computer tomography-guided permanent pararectal implant." Technol Cancer Res Treat 2 (4): 339-344
- Kuban, D. A., Levy, L. B., Cheung, M. R., Lee, A. K., Choi, S., Frank, S. & Pollack, A. (2011). "Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease?" Int J Radiat Oncol Biol Phys 79 (5): 1310-1317
- Kumar, S., Shelley, M., Harrison, C., Coles, B., Wilt, T. J. & Mason, M. D. (2006). "Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer." Cochrane Database Syst Rev (4): CD006019
- Kupelian, P. A., Potters, L., Khuntia, D., Ciezki, J. P., Reddy, C. A., Reuther, A. M., Carlson, T. P. & Klein, E. A. (2004). "Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy >or=72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 58 (1): 25-33
- Kuriyama, M., Wang, M. C., Papsidero, L. D., Killian, C. S., Shimano, T., Valenzuela, L., Nishiura, T., Murphy, G. P. & Chu, T. M. (1980). "Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay." Cancer Res 40 (12): 4658-4662
- Lawrentschuk, N., Finelli, A., Van der Kwast, T. H., Ryan, P., Bolton, D. M., Fleshner, N. E., Trachtenberg, J., Klotz, L., Robinette, M. & Woo, H. (2011). "Salvage radical prostatectomy following primary high intensity focused ultrasound for treatment of prostate cancer." J Urol 185 (3): 862-868
- Leonardo, C., Franco, G., De Nunzio, C., Tubaro, A., Salvitti, M., Tartaglia, N., Simonelli, G. & De Dominicis, C. (2012). "Salvage laparoscopic radical

- prostatectomy following high-intensity focused ultrasound for treatment of prostate cancer." Urology 80 (1): 130-133
- Liauw, S. L., Sylvester, J. E., Morris, C. G., Blasko, J. C. & Grimm, P. D. (2006). "Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up." Int J Radiat Oncol Biol Phys 66 (3): 669-673
- Lilja, H., Cronin, A. M., Dahlin, A., Manjer, J., Nilsson, P. M., Eastham, J. A., Bjartell, A. S., Scardino, P. T., Ulmert, D. & Vickers, A. J. (2011). "Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50." Cancer 117 (6): 1210-1219
- Little, J. P. (1995). "Consistency of ASA grading." Anaesthesia 50 (7): 658-659
- Loeb, S., Roehl, K. A., Helfand, B. T. & Catalona, W. J. (2008). "Complications of open radical retropubic prostatectomy in potential candidates for active monitoring." Urology 72 (4): 887-891
- Loppenberg, B., Noldus, J. & Palisaar, J. (2011). "Komplikationen bei radikalen retropubischen Prostatektomien anhand der Martin-Kriterien." Urologe A 50 (11): 1403-1411
- Lukka, H., Waldron, T., Chin, J., Mayhew, L., Warde, P., Winquist, E., Rodrigues, G., Shayegan, B. & Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based, C. (2011). "High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: a systematic review." Clin Oncol (R Coll Radiol) 23 (2): 117-127
- Mador, D. R., Huben, R. P., Wajsman, Z. & Pontes, J. E. (1985). "Salvage surgery following radical radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate." J Urol 133 (1): 58-60
- Maestroni, U., Dinale, F., Minari, R., Salsi, P. & Ziglioli, F. (2012). "High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: long-term follow-up and complications rate." Adv Urol 2012: 960835
- Martin, R. C., 2nd, Brennan, M. F. & Jaques, D. P. (2002). "Quality of complication reporting in the surgical literature." Ann Surg 235 (6): 803-813
- Martinez, A. A., Demanes, D. J., Galalae, R., Vargas, C., Bertermann, H., Rodriguez, R., Gustafson, G., Altieri, G. & Gonzalez, J. (2005). "Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime." Int J Radiat Oncol Biol Phys 62 (5): 1322-1331
- Masterson, T. A., Stephenson, A. J., Scardino, P. T. & Eastham, J. A. (2005). "Recovery of erectile function after salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy." Urology 66 (3): 623-626
- McLeod, D. G., Iversen, P., See, W. A., Morris, T., Armstrong, J., Wirth, M. P. & Casodex Early Prostate Cancer Trialists, G. (2006). "Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer." BJU Int 97 (2): 247-254
- McNeal, J. E. (1968). "Regional morphology and pathology of the prostate." Am J Clin Pathol 49 (3): 347-357

- McNeal, J. E., Redwine, E. A., Freiha, F. S. & Stamey, T. A. (1988). "Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread." Am J Surg Pathol 12 (12): 897-906
- Messing, E. M., Manola, J., Sarosdy, M., Wilding, G., Crawford, E. D. & Trump, D. (1999). "Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer." N Engl J Med 341 (24): 1781-1788
- Miller, M. W. & Ziskin, M. C. (1989). "Biological consequences of hyperthermia." Ultrasound Med Biol 15 (8): 707-722
- Millin, T. (1945). "Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases." Lancet 2 (6380): 693-696
- Morikawa, L. K. & Roach, M., 3rd (2011). "Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions." Int J Radiat Oncol Biol Phys 80 (1): 6-16
- Musch, M., Klevecka, V., Roggenbuck, U. & Kroepfl, D. (2008). "Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006." J Urol 179 (3): 923-928; discussion 928-929
- National Institutes of Health (NIH). (1992). "Consensus development conference statement - Impotence." Int J Impot Res 5 (4): 181-284
- Nguyen, P. L., D'Amico, A. V., Lee, A. K. & Suh, W. W. (2007). "Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature." Cancer 110 (7): 1417-1428
- Noldus, J., Michl, U., Graefen, M., Haese, A., Hammerer, P. & Huland, H. (2002). "Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy." Eur Urol 42 (2): 118-124
- Ozasa, K., Nakao, M., Watanabe, Y., Hayashi, K., Miki, T., Mikami, K., Mori, M., Sakauchi, F., Washio, M., Ito, Y., Suzuki, K., Wakai, K., Tamakoshi, A. & Group, J. S. (2004). "Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men." Cancer Sci 95 (1): 65-71
- Paparel, P., Cronin, A. M., Savage, C., Scardino, P. T. & Eastham, J. A. (2009). "Oncologic outcome and patterns of recurrence after salvage radical prostatectomy." Eur Urol 55 (2): 404-410
- Papsidero, L. D., Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P. & Chu, T. M. (1980). "A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients." Cancer Res 40 (7): 2428-2432
- Paschkis, R. (1910). "Die Radiumbehandlung eines Prostatasarkoms." Wien. klin. Wochenschr. Nr. 40.
- Paul, R., Alschibaja, M., Randenborgh, H. v., Hartung, R. & Breul, J. (2001). "Neoadjuvante Hormontherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms vor kurativer radikaler Prostatektomie - Vorteil oder Nachteil?" Aktuelle Urologie 32(4): 165-172

- Poissonnier, L., Chapelon, J. Y., Rouviere, O., Curiel, L., Bouvier, R., Martin, X., Dubernard, J. M. & Gelet, A. (2007). "Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients." Eur Urol 51 (2): 381-387
- Pontes, J. E., Montie, J., Klein, E. & Huben, R. (1993). "Salvage surgery for radiation failure in prostate cancer." Cancer 71 (3): 976-980
- Prasad, S. M., Gu, X., Kowalczyk, K. J., Lipsitz, S. R., Nguyen, P. L. & Hu, J. C. (2012). "Morbidity and costs of salvage vs. primary radical prostatectomy in older men." Urol Oncol 31 (8): 1477-1482
- Rabhani, F., Yunis, L. H., Pinochet, R., Nogueira, L., Vora, K. C., Eastham, J. A., Guillonneau, B., Laudone, V., Scardino, P. T. & Touijer, K. (2010). "Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy." Eur Urol 57 (3): 371-386
- Resnick, M. J., Koyama, T., Fan, K. H., Albertsen, P. C., Goodman, M., Hamilton, A. S., Hoffman, R. M., Potosky, A. L., Stanford, J. L., Stroup, A. M., Van Horn, R. L. & Penson, D. F. (2013). "Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer." N Engl J Med 368 (5): 436-445
- RKI - Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). (2012). "Krebs in Deutschland 2007-2008.", Berlin, 8. Ausgabe: S. 11-15;80-83
- Rogers, E., Otori, M., Kassabian, V. S., Wheeler, T. M. & Scardino, P. T. (1995). "Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels." J Urol 153 (1): 104-110
- Rosen, R. C., Riley, A., Wagner, G., Osterloh, I. H., Kirkpatrick, J. & Mishra, A. (1997). "The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction." Urology 49 (6): 822-830
- Rosoff, J. S., Savage, S. J. & Prasad, S. M. (2013). "Salvage radical prostatectomy as management of locally recurrent prostate cancer: outcomes and complications." World J Urol 31 (6): 1347-1352
- Salembier, C., Lavagnini, P., Nickers, P., Mangili, P., Rijnders, A., Polo, A., Venselaar, J., Hoskin, P. & Group, G. E. P. (2007). "Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy." Radiother Oncol 83 (1): 3-10
- Schostak, M., Miller, K. & Schrader, M. (2008). "Radical prostatectomy in the 21st century - the gold standard for localized and locally advanced prostate cancer." Front Radiat Ther Oncol 41: 7-14
- Schroder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L. J., Recker, F., Berenguer, A., Maattanen, L., Bangma, C. H., Aus, G., Villers, A., Rebillard, X., van der Kwast, T., Blijenberg, B. G., Moss, S. M., de Koning, H. J., Auvinen, A. & Investigators, E. (2009). "Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study." N Engl J Med 360 (13): 1320-1328
- Schulman, C. C. & Wildschutz, T. P. (1996). "Neoadjuvant hormonal deprivation in locally advanced prostate cancer: does it make sense?" Acta Urol Belg 64 (2): 57-61

- Schulman, C. C., Debruyne, F. M., Forster, G., Selvaggi, F. P., Zlotta, A. R. & Witjes, W. P. (2000). "4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer." Eur Urol 38 (6): 706-713
- Sneller, Z. W., Hop, W. C., Carpentier, P. J. & Schroder, F. H. (1992). "Prognosis and prostatic volume changes during endocrine management of prostate cancer: a longitudinal study." J Urol 147 (3 Pt 2): 962-966
- Stephenson, A. J., Scardino, P. T., Bianco, F. J., Jr., DiBlasio, C. J., Fearn, P. A. & Eastham, J. A. (2004). "Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy." J Urol 172 (6 Pt 1): 2239-2243
- Stolzenburg, J. U., Rabenalt, R., Do, M., Lee, B., Truss, M. C., Schwaibold, H., Burchardt, M., Jonas, U. & Liatsikos, E. N. (2006). "Categorisation of complications of endoscopic extraperitoneal and laparoscopic transperitoneal radical prostatectomy." World J Urol 24 (1): 88-93
- Takenaka, A., Hara, R., Ishimura, T., Fujii, T., Jo, Y., Nagai, A. & Fujisawa, M. (2008). "A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy." Prostate Cancer Prostatic Dis 11 (2): 134-138
- Talcott, J. A., Manola, J., Clark, J. A., Kaplan, I., Beard, C. J., Mitchell, S. P., Chen, R. C., O'Leary, M. P., Kantoff, P. W. & D'Amico, A. V. (2003). "Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy." J Clin Oncol 21 (21): 3979-3986
- Vallancien, G., Prapotnich, D., Cathelineau, X., Baumert, H. & Rozet, F. (2004). "Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study." J Urol 171 (6 Pt 1): 2265-2267
- Vargas, C. E., Martinez, A. A., Boike, T. P., Spencer, W., Goldstein, N., Gustafson, G. S., Krauss, D. J. & Gonzalez, J. (2006). "High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study." Int J Radiat Oncol Biol Phys 66 (2): 416-423
- Verhagen, P. C., Schroder, F. H., Collette, L. & Bangma, C. H. (2010). "Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review." Eur Urol 58 (2): 261-269
- Walsh, P. C. & Donker, P. J. (1982). "Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention." J Urol 128 (3): 492-497
- Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P. & Chu, T. M. (1979). "Purification of a human prostate specific antigen." Invest Urol 17 (2): 159-163
- Warren, J. L., Yabroff, K. R., Meekins, A., Topor, M., Lamont, E. B. & Brown, M. L. (2008). "Evaluation of trends in the cost of initial cancer treatment." J Natl Cancer Inst 100 (12): 888-897
- WHO - World Health Organization. (1946). "Constitution of the World Health Organization." Am J Public Health Nations Health 36 (11): 1315-1323

- WHO - World Health Organization. (2000). "Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation." World Health Organization technical report series 894: 1-253
- Wirth, M. P., Weissbach, L., Marx, F. J., Heckl, W., Jellinghaus, W., Riedmiller, H., Noack, B., Hinke, A. & Froehner, M. (2004). "Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer." Eur Urol 45 (3): 267-270; discussion 270
- Wittekind, C. (2010). "TNM-System 2010. Zur 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren." Pathologe 31 (5): 331-332
- Woolsey, J., Miller, N. & Theodorescu, D. (2003). "Permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: a current review." World J Urol 21 (4): 209-219
- Yee, D. S., Lowrance, W. T., Eastham, J. A., Maschino, A. C., Cronin, A. M. & Rabbani, F. (2010). "Long-term follow-up of 3-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy in a randomized trial." BJU Int 105 (2): 185-190
- Yoshioka, Y., Nose, T., Yoshida, K., Inoue, T., Yamazaki, H., Tanaka, E., Shiomi, H., Imai, A., Nakamura, S., Shimamoto, S. & Inoue, T. (2000). "High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys 48 (3): 675-681
- Yuan, J. J., Coplen, D. E., Petros, J. A., Figenshau, R. S., Ratliff, T. L., Smith, D. S. & Catalona, W. J. (1992). "Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels." J Urol 147 (3 Pt 2): 810-814
- Zagars, G. K., Pollack, A. & von Eschenbach, A. C. (1995). "Prostate cancer and radiation therapy--the message conveyed by serum prostate-specific antigen." Int J Radiat Oncol Biol Phys 33 (1): 23-35
- Zeegers, M. P., Jellema, A. & Ostrer, H. (2003). "Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis." Cancer 97 (8): 1894-1903
- Zelevsky, M. J., Pei, X., Teslova, T., Kuk, D., Magsanoc, J. M., Kollmeier, M., Cox, B. & Zhang, Z. (2012). "Secondary cancers after intensity-modulated radiotherapy, brachytherapy and radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer: incidence and cause-specific survival outcomes according to the initial treatment intervention." BJU Int 110 (11): 1696-1701
- Zietman, A. L., DeSilvio, M. L., Slater, J. D., Rossi, C. J., Jr., Miller, D. W., Adams, J. A. & Shipley, W. U. (2005). "Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial." JAMA 294 (10): 1233-1239

7 Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Jürgen Gschwend, dem ärztlichen Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar (Technische Universität München), der mir die Möglichkeit gab, diese Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Mein größter Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. Kathleen Herkommer MBA, Oberärztin und Leiterin des EDV-, Studien- und Datenzentrums der Urologischen Klinik. Als Betreuerin dieser Arbeit war sie für mich die entscheidende Bezugsperson. Mit Enthusiasmus, ausdauerndem Einsatz und reichhaltiger Erfahrung stand sie mir in allen Belangen kompetent und hilfsbereit zur Seite und unterstützte mich auf kollegiale und motivierende Weise.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern im Umfeld des EDV-, Studien- und Datenzentrums, die mir durch tatkräftige Unterstützung die Realisierung meines Dissertationsvorhabens erleichtert haben. Hervorheben möchte ich dabei Frau Helga Schulwitz, die mir mit großem Engagement, viel Geduld und fachlicher Kompetenz bei der Datenerhebung und -auswertung zur Seite stand.

Besonderer Dank gebührt den teilnehmenden Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinem Bruder danken, die mir durch ihren Rückhalt das Studium und schließlich auch diese Dissertation überhaupt erst ermöglicht haben.