

## ORIGINALARBEIT

# Ergebnisse der radikalen Prostatektomie beim neu diagnostizierten Prostatakarzinom

Überlebensraten bei lokal fortgeschrittenen und Hochrisikokarzinomen im Langzeitverlauf

Hendrik Isbarn, Hartwig Huland, Markus Graefen

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Noch vor wenigen Jahren galt das lokal fortgeschrittene beziehungsweise Hochrisiko-Prostatakarzinom (PCa) als generell inkurabel. In den letzten Jahren mehren sich Hinweise, dass auch bei diesen Patienten das onkologische Ergebnis nach radikaler Prostatektomie nicht uniform schlecht ist.

**Methoden:** Zwischen 1992 und 2012 wurden insgesamt 13 262 evaluierbare Patienten aufgrund eines PCa mittels radikaler Prostatektomie behandelt. Hier von hatten 4 391 ein lokal fortgeschrittenes und/oder lymphogen metastasiertes Stadium und/oder zeigten histopathologisch ungünstige Charakteristika. Die Endpunkte der retrospektiven, unizentrischen Studie waren das biochemisch rezidivfreie- (postoperativer PSA-Wert < 0,2 ng/mL), das karzinomspezifische- und das Gesamtüberleben. Diese Daten wurden retrospektiv erhoben.

**Ergebnisse:** Das 10 Jahre biochemisch-rezidivfreie Überleben, das karzinomspezifische sowie das Gesamtüberleben betrug 53 %, 98 % und 89 % für Patienten mit einem extraprostatitischem Tumorwachstum (Tumorstadium pT3a; N = 2 675), 19 %, 87 % und 79 % für Patienten mit dem Nachweis einer Samenblaseninvasion (pT3b; N = 1 373) sowie 3 %, 77 % und 69 % für Patienten mit einer Tumordinvasion in Nachbarorgane (pT4; N = 53). Die entsprechenden Daten betragen 14 %, 81 % und 71 % bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N = 682), 32 %, 93 % und 85 % bei Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert > 20 ng/mL (N = 728) und 25 %, 70 % und 58 % für Patienten mit einem Prostatektomie-Gleason-Score  $\geq 8$  (N = 559).

**Schlussfolgerung:** Auch bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und/oder nodal metastasierten beziehungsweise lokalisierten Hochrisiko-PCa ist die Prognose nicht uniform infaust. Obgleich die Mehrheit dieser Patienten nach radikaler Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv erleidet, beträgt das karzinomspezifische Versterben innerhalb von zehn Jahren nach der radikalen Prostatektomie unter Berücksichtigung der jeweiligen Risikokonstellation zwischen 2 % und 30 % und das Gesamtüberleben zwischen 58 % und 89 %.

### ► Zitierweise

Isbarn H, Huland H, Graefen M: Results of radical prostatectomy in newly diagnosed prostate cancer—long-term survival rates in locally advanced and high risk cancers. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(29–30): 497–503. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0497

Das Prostatakarzinom (PCa) ist in der westlichen Welt die häufigste solide maligne Erkrankung des Mannes (1). Seit der Etablierung der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) in den klinischen Alltag, wird die Mehrzahl der heutzutage detektierten PCa in einem frühen Stadium diagnostiziert. Eine Besonderheit beim PCa im Vergleich zu anderen soliden malignen Erkrankungen ist der insgesamt meist protrahierte natürliche Krankheitsverlauf. Dieser wird maßgeblich durch den Differenzierungsgrad bestimmt, der beim PCa durch den Gleason-Score angegeben wird (2). Jedoch wird ein signifikanter Anteil der neu diagnostizierten PCa erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium entdeckt und/oder zeigt eine sehr schlechte Differenzierung (Hochrisiko-PCa). In der Vergangenheit galten solche PCa als generell inkurabel. Entgegen dieser Aussage mehren sich in den letzten Jahren Berichte, die zeigen, dass auch bei einer Hochrisiko-Konstellation durchaus bei einem signifikanten Prozentsatz an Patienten eine Heilung durch die radikale Prostatektomie erzielt werden kann, beziehungsweise das tumorspezifische Überleben durch eine sequenzielle Therapie nicht uniform schlecht ist (3–5). Das Ziel der vorliegenden Studie war das biochemisch rezidivfreie, das karzinomspezifische und das Gesamtüberleben sowie Langzeitkomplikationen bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nodal metastasierten oder Hochrisiko-PCa an einem großen, konsekutiven, kontemporären Patientenkollektiv nach radikaler Prostatektomie zu evaluieren. Die Effektivität der radikalen Prostatektomie im Vergleich zu anderen Therapieformen, wie zum Beispiel der Radiotherapie, wurde nicht direkt evaluiert, da diesbezüglich keine Originaldaten vorliegen.

## Patienten und Methoden

Seit 1992 werden die Daten aller Patienten, die sich in der Abteilung für Urologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) oder in der Martini-Klinik am UKE einer radikalen Prostatektomie unterziehen, in eine elektronische Datenbank prospektiv eingegeben. Alle Patienten werden postoperativ in jährlichen Abständen bezüglich relevanter onkologischer (Eintritt biochemisches Rezidiv, letzter PSA-Wert, additive Therapie etc.) und funktioneller Daten (Aussagen zu Kontinenz, Potenz etc.)

Martini-Klinik, Universitäres Prostatakarzinom Zentrum Hamburg-Eppendorf; PD Dr. med. Isbarn, Prof. Dr. med. Huland, Prof. Dr. med. Graefen

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Urologie; PD Dr. med. Isbarn

**KASTEN**

**TNM-Klassifizierung des Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie (pathologisches Stadium)**

- **pT2**  
Tumor auf die Prostata begrenzt
- **pT2a**  
Der Tumor befällt < 50 % eines Seitenlappens
- **pT2b**  
Der Tumor befällt > 50 % eines Seitenlappens
- **pT2c**  
Der Tumor befällt beide Seitenlappen
- **pT3a**  
Infiltration des periprostatistischen Fettgewebes
- **pT3b**  
Infiltration einer oder beider Samenblasen
- **pT4**  
Infiltration von Nachbarorganen
- **pN0**  
Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten
- **pN1**  
Metastasen in den regionären Lymphknoten

postalisch kontaktiert und die Daten von hierzu speziell geschultem Personal in die Datenbank eingegeben. Somit können die erhobenen Daten zu jedem Zeitpunkt retrospektiv evaluiert werden.

Die Operationstechnik für die offene radikale Prostatektomie erfolgte seit 1992 in den allermeisten Fällen über einen retropubischen Zugangsweg (6). Neben dem retropubischen Zugangsweg wird seit 2005 auch die Roboter-assistierte laparoskopische Prostatektomie (DaVinci) durchgeführt. Das Staging orientiert sich analog an der TNM-Klassifikation von 2002/2009 (7) (Kasten).

Das Grading der Prostatabiopsien sowie der radikalen Prostatektomie-Präparate erfolgte anhand des von Gleason beschriebenen und nach ihm benannten Grading-Systems (2). Die Aufarbeitung der Prostatektomie-Präparate wird nach dem Stanford-Protokoll in 3-mm-Schnitten durchgeführt (8). Eine Lymphadenektomie erfolgte nicht bei allen Patienten, sondern lediglich bei moderatem beziehungsweise hohem Risiko einer Lymphknoten-Metastasierung, wie es beispielsweise bei einem präoperativen PSA-Wert > 10 ng/mL und/oder einem bioptischen Gleason-Score  $\geq 7$  der Fall ist (9).

Als biochemisches Rezidiv (PSA-Rezidiv) wurde ein PSA-Wert von 0,2 ng/mL und steigend bezeich-

net, gemessen drei oder mehr Monate nach radikaler Prostatektomie. Erfolgte eine Radiatio innerhalb der ersten vier Monate nach radikaler Prostatektomie unabhängig vom PSA-Wert, wurde dies als adjuvante Radiatio deklariert. Eine additive Bestrahlung nach mehr als vier Monaten nach radikaler Prostatektomie aufgrund eines biochemischen Rezidivs wurde als Salvage-Radiatio bezeichnet. Analog hierzu wurden die Begriffe der adjuvanten und Salvage-Androgen-Deprivation definiert.

Endpunkte der Arbeit waren die Bestimmung des biochemisch rezidivfreien-, des karzinomspezifischen- und des Gesamtüberlebens nach radikaler Prostatektomie. Dies erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode. Hierbei wurden zunächst Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen (pT-Stadium pT3a, pT3b oder pT4) oder einem nodal metastasierten Prostatakarzinom evaluiert. Anschließend wurden das biochemisch rezidivfreie- und das karzinomspezifische Überleben für Patienten mit einer Hochrisiko-Tumorkonstellation untersucht (präoperativer PSA-Wert > 20 ng/mL und/oder Gleason-Score  $\geq 8$  des Prostatektomie Präparats). Hierbei haben sich die Autoren der Studie sich beim PSA-Werts an der von D’Amico et al. formulierten Definition des Hochrisiko-PCa orientiert. Entgegen dieser Definition haben die Autoren bei der Wahl des Gleason-Scores zur Definition des Hochrisiko-PCa nicht den bioptischen Gleason-Score sondern den Prostatektomie-Gleason-Score verwendet, weil der bioptische und der Prostatektomie-Gleason-Score nur bedingt miteinander korrelieren und entsprechend der Prostatektomie-Gleason-Score besser zur Definition des Hochrisiko-PCa geeignet ist (10).

Weiterhin wurden die Raten an postoperativer Inkontinenz und erektiler Dysfunktion (ED) ein Jahr nach der Operation erhoben. Als postoperative Inkontinenz wurde ein täglicher Verbrauch von  $\geq 1$  Vorlage bezeichnet. Ausgenommen hiervon wurden Patienten, die eine Vorlage zur Sicherheit trugen, obgleich sie keinen relevanten unwillkürlichen Urinverlust aufwiesen. Die ED wurde nach dem „International Index of Erectile Function“ (IIEF-5) Fragebogen evaluiert. Berücksichtigt wurden hierbei nur die Patienten, die präoperativ keine ED aufwiesen (IIEF-5-Score 22–25). Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS, Version 17.

**Ergebnisse**

**Deskriptive Daten**

Zwischen dem 1. Januar 1992 und dem 22. März 2012 wurden insgesamt 15 045 Patienten in der Abteilung der Autoren mit Hilfe der radikalen Prostatektomie behandelt. Hiervon wurden 732 Patienten aufgrund fehlender Werte relevanter Variablen exkludiert. Weiterhin wurden 1 051 Patienten von der Studie ausgeschlossen, weil bei ihnen eine neoadjuvante Androgenprivation durchgeführt wurde und diese die histologische Aufarbeitung erheblich erschweren und somit verfälschen kann

(11). Eingeschlossen wurden jedoch Patienten, die eine adjuvante oder Salvage-Androgen-Deprivation oder eine adjuvante oder Salvage-Bestrahlung erhielten, weil sonst die Raten bezüglich des biochemisch rezidivfreien-, tumorspezifischen- und des Gesamtüberlebens wesentlich positiv verändert worden wären. Grund dafür ist, dass eine additive Therapie in der Regel bei Patienten mit tendenziell ungünstiger Prognose beziehungsweise nach Eintreten eines Rezidivs durchgeführt wird. Weiterhin wurden nur Patienten berücksichtigt, die ein Tumorstadium  $\geq$  pT3a und/oder einen präoperativen PSA-Wert  $>$  20 ng/mL und/oder einen Prostatektomie-Gleason-Score  $\geq$  8 und/oder Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Entsprechend umfasste unser evaluiertes Patientenkollektiv 4 391 Patienten. In *Tabelle 1* ist die deskriptive Übersicht dieser Gesamtkohorte dargestellt.

Insgesamt 921 (21 %) Patienten erhielten eine additive Radiatio nach radikaler Prostatektomie; hiervon bei 303 (6,9 %) Patienten als adjuvante und bei 618 Patienten (14,1 %) als Salvage-Bestrahlung. Bei 118 Patienten (2,7 %) erfolgte adjuvant eine Androgen-Deprivation und bei 479 Patienten (10,9 %) wurde eine Salvage-Androgen-Deprivation durchgeführt.

### Ergebnisse der onkologischen Therapie

Die *Grafik 1* zeigt die Kaplan-Meier Kurven des karzinomspezifischen Überlebens für Patienten mit einem Tumorstadium pT3a, pT3b, pT4, pN1 und/oder einem präoperativen PSA-Wert  $>$  20 ng/mL und/oder einem Prostatektomie-Gleason-Score  $\geq$  8.

Die 10-Jahres-karzinomspezifischen Überlebensraten betragen:

- 98 % für Patienten mit einem Stadium pT3a (N = 2 675; 10-Jahres-biochemisch-rezidivfreies-Überleben: 53 %, 10-Jahres-Gesamtüberleben 89 %)
- 87 % für Patienten mit einem Stadium pT3b (N = 1 373; 10-Jahres-biochemisch-rezidivfreies-Überleben: 18 %, 10-Jahres-Gesamtüberleben 79 %)
- 77 % für Patienten mit einem Stadium pT4 (N = 53; 10-Jahres-biochemisch-rezidivfreies Überleben: 3 %, 10-Jahres-Gesamtüberleben 69 %) und
- 81 % für Patienten mit dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen (N = 682; 10-Jahres-biochemisch-rezidivfreies Überleben: 14 %, 10-Jahres-Gesamtüberleben 71 %).

Für Patienten mit einer Hoch-Risiko-Tumorkonstellation betragen die 10-Jahres-karzinomspezifischen Überlebensdaten und die 10-Jahres-Gesamtüberlebensdaten 93 % und 85 % für Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert  $>$  20 ng/mL (N = 728) und 70 % und 58 % für Patienten mit einem Prostatektomie-Gleason-Score  $\geq$  8 (N = 559). Die entsprechenden 10-Jahres-biochemisch-rezidivfreien Überlebensdaten betragen 32 % und 25 %.

**TABELLE 1**

### Patientencharakteristika der 4 391 Patienten\*

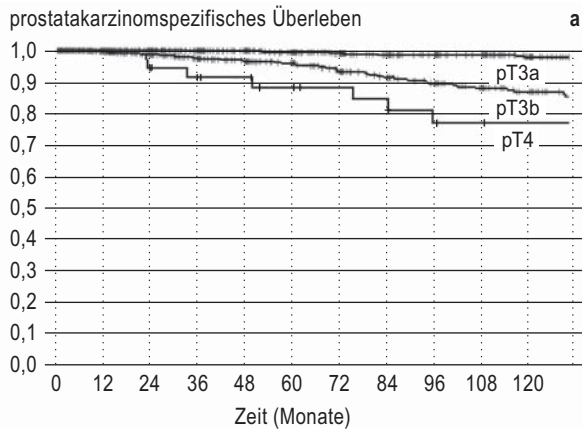
Variable	Anzahl an Patienten
<b>Alter (Jahre)</b> Mittelwert (Median) Spannweite	64 (65) 41–80
<b>PSA (ng/mL)</b> Mittelwert (Median) Spannweite	13,7 (8,8) 0,6–290
<b>Form der radikalen Prostatektomie</b> Retropubisch DaVinci	4 142 (94,3 %) 249 (5,7 %)
<b>bioptischer Gleason-Score</b> $\leq$ 6 3 + 4 4 + 3 $\geq$ 8	1 291 (29,4 %) 1 411 (32,1 %) 805 (18,3 %) 884 (20,1 %)
<b>pT-Stadium</b> pT2 pT3a pT3b pT4	290 (6,6 %) 2 675 (60,9 %) 1 373 (31,3 %) 53 (1,2 %)
<b>pN-Stadium</b> pN0 pN1 pNx	2 915 (66,4 %) 680 (15,5 %) 795 (18,1 %)
<b>Prostatektomie-Gleason-Score</b> $\leq$ 6 3 + 4 4 + 3 $\geq$ 8	231 (5,3 %) 2 287 (52,1 %) 1 314 (29,9 %) 559 (12,7 %)
<b>Androgen-Deprivation</b> adjuvant Salvage	118 (2,7 %) 479 (10,9 %)
<b>Radiatio</b> adjuvant Salvage	303 (6,9 %) 618 (14,1 %)
<b>Anzahl biochemischer Rezidive</b>	1 279 (29,1 %)
<b>Follow-up zensierter Patienten BCR (Monate)</b> Mittelwert (Median) Spannweite	43,1 (25) 1–219
<b>Anzahl Todesfälle</b> <b>Anzahl karzinomspezifischer Todesfälle</b>	209 (4,8 %) 85 (1,9 %)
<b>Follow-up zensierter Patienten Prostatakarzinom-spezifisches Überleben (Monate)</b> Mittelwert (Median) Spannweite	51,6 (36,4) 1–230
<b>Follow-up zensierter Patienten Gesamtüberleben (Monate)</b> Mittelwert (Median) Spannweite	50,5 (36,3) 1–230

\* Diese wurden zwischen 1992 und 2012 in der Abteilung der Autoren mittels radikaler Prostatektomie behandelt und bei diesen wurden klinische beziehungsweise histopathologisch prognostisch ungünstige Parameter erhoben. PSA, prostataspezifisches Antigen

### Funktionelles Ergebnis

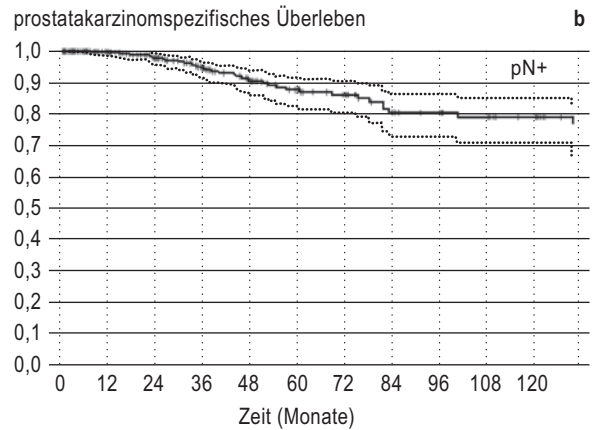
In *Tabelle 2* sind die Raten an postoperativer Belastungsinkontinenz und erektiler Dysfunktion (ED) dargestellt. Ein Jahr nach der Operation waren 87,7 % der Patienten vollständig kontinent. Bezüg-

GRAFIK



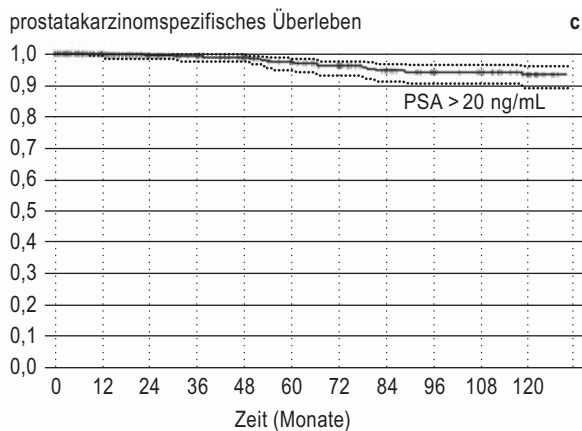
Zahl an Patienten:

pT3a:	2675	1997	1623	1300	1005	794	626	514	453	395	305
pT3b:	1373	1005	762	609	502	417	339	269	232	197	160
pT4:	53	49	47	42	39	33	31	29	26	24	23



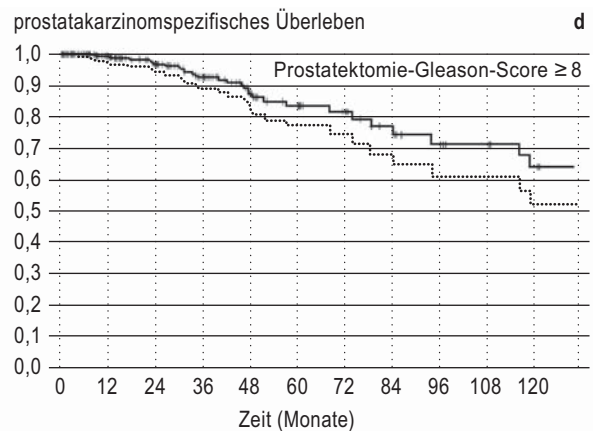
Zahl an Patienten:

680	456	326	237	169	128	99	69	63	57	50
-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----



Zahl an Patienten:

728	588	459	369	313	264	222	190	165	152	129
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----



Zahl an Patienten:

559	337	269	185	106	65	46	33	26	23	19
-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----

**Prostatakarzinom-spezifisches Überleben** nach radikaler Prostatektomie für Patienten mit Nachweis eines lokal fortgeschrittenen Tumors (pT3a, pT3b oder pT4), und/oder dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen (pN+), und/oder einem präoperativen PSA-Wert > 20 ng/mL und/oder einem Gleason-Score von  $\geq 8$  im Prostatektomie-Präparat. Mittels der gestrichelten Linien sind die 95%-Konfidenzintervalle dargestellt. a) Prostatakarzinomspezifisches Überleben, stratifiziert nach dem pT-Stadium; b) Prostatakarzinomspezifisches Überleben von Patienten mit Lymphknotenmetastasen; c) Prostatakarzinomspezifisches Überleben von Patienten mit einem prätherapeutischen PSA-Wert > 20 ng/mL; d) Prostatakarzinomspezifisches Überleben von Patienten mit einem Prostatektomie-Gleason-Score von  $\geq 8$ .

lich der Potenz zeigte sich bei präoperativ potenten Männern:

- keine ED in 25 %
- eine leichte ED in 24 %, eine leichte bis moderate ED in 12 %
- eine moderate ED in 10 %
- eine schwere ED in 29 % der Fälle.

**Diskussion**

Die Häufigkeit der Prostatakreberkrankung sowie deren ausgesprochene Heterogenität stellt eine große Herausforderung dar. Auf der einen Seite finden sich

indolente Varianten mit sehr protrahiertem natürlichen Krankheitsverlauf, die teilweise keinerlei aktiver Behandlung bedürfen (12). Auf der anderen Seite existieren auch lokal fortgeschrittene Tumoren beziehungsweise Tumoren, deren Charakteristika einem Hochrisiko-PCa entsprechen, die auch durch radikale chirurgische und/oder strahlentherapeutische Intervention mitunter nicht geheilt werden können. Letztgenannte PCa wurden in der vorgelegten Arbeit untersucht.

Noch bis vor wenigen Jahren wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen beziehungsweise Hochrisiko-



siko-PCa als initiale Behandlung eher selten ein chirurgisches Vorgehen im Sinne einer radikalen Prostatektomie propagiert, sondern als häufig nur palliative Maßnahme vorwiegend eine Bestrahlung der Prostata empfohlen. Denberg et al. publizierten im Jahr 2006 eine Studie (13), in der die Autoren die präferierte Therapieoption beim klinisch fortgeschrittenen Prostatakarzinom (klinisches Stadium T3) in den USA im Zeitraum von 1995–2001 untersuchten. Es zeigte sich, dass während des Untersuchungszeitraums die Anzahl an radikalen Prostatektomien zur Primärbehandlung von 18 % auf 9 % abnahm, während die Radiatio als primäre Therapie der Wahl von 58 % auf 69 % anstieg.

In den letzten Jahren wurden jedoch mehrere Arbeiten veröffentlicht, die zeigen konnten, dass auch bei Hochrisiko-Patienten ein signifikanter Anteil durch die radikale Prostatektomie geheilt werden kann beziehungsweise das karzinomspezifische Überleben trotz Rezidiv nach erfolgter Prostataentfernung nicht einheitlich infaust ist. Bereits 1994 wurden durch Partin et al. 5-Jahres-biochemisch rezidivfreie Überlebensraten nach radikaler Prostatektomie von 43 % bei Patienten mit schlecht differenziertem PCa (Gleason-Score  $\geq 8$ ) notiert (14). Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (15, 16). Noch bessere Ergebnisse erbrachte eine unlängst erschienene Arbeit von Stephenson et al., in welcher bei Patienten mit Hoch-Risiko PCa nach der Definition von D’Amico et al (17) das 10- und 15-Jahreskarzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatektomie 92 % und 81 % betrug (16).

Neben diesen onkologischen Daten wurden in den letzten Jahren auch Studien publiziert, in denen funktionelle Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie beim Hochrisiko-PCa evaluiert wurden. In einer Studie der Arbeitsgruppe der Autoren aus dem Jahr 2009 (6) wurden die postoperativen Inkontinenzraten sowie die Rate an erektiler Dysfunktion nach erektionsnervenschonender Prostatektomie untersucht. Hierbei wurde das Risikoprofil der Patienten allerdings nicht gesondert berücksichtigt. Abhängig vom Patientenalter betrugen die Raten an kompletter postoperativer Kontinenz zwischen 97,4 % (Alter < 60 Jahre) und 84,1 % (Alter > 70 Jahre). Unter Berücksichtigung der Nerverhaltung betrugen die postoperativen Potenzraten (bei präoperativ potenten Männern) zwischen 84–92 % bei beidseitiger und zwischen 58–70 % bei einseitiger Erhaltung der Nervi erigentes. Diese Inkontinenzraten decken sich weitestgehend mit den in dieser Studie erhobenen Daten. Die Rate an schwerer ED ist in der vorliegenden Studie deutlich höher, jedoch muss berücksichtigt werden, dass in dieser Studie aus onkologischen Gründen bei lediglich 48 % der Patienten mit einem Prostatektomie-Gleason-Score  $\geq 8$  eine Nerverhaltung durchgeführt werden konnte. Bei Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von > 20 ng/mL betrug die Rate an nerverhaltenden Operationen ebenfalls lediglich 49 %.

**TABELLE 2**

**Raten an postoperativer Belastungsinkontinenz\***

Variable	Anzahl an Patienten (%)
<b>Kontinenz</b>	
kontinent	3 850 (87,7 %)
inkontinent	541 (12,3 %)
<b>Erektile Funktion (ED)</b>	
keine ED (IIEF-5-Score 22–25)	472 (25,2 %)
milde ED (IIEF-5-Score 17–21)	452 (24,2 %)
milde bis moderate ED (IIEF-5-Score 12–16)	224 (12 %)
moderate ED (IIEF-5-Score 8–11)	179 (9,6 %)
schwere ED (IIEF-5-Score 5–7)	543 (29 %)

\*definiert als Vorlagenverbrauch von  $\geq 1$ /Tag und postoperativer erektiler Dysfunktion, definiert als ein IIEF-5-Score (International Index of Erectile Function) von < 22, ein Jahr nach radikaler Prostatektomie. Bei der Auswertung der Daten zur erektilen Dysfunktion wurden nur die Patienten berücksichtigt, bei denen präoperativ der IIEF-5-Score  $\geq 22$  betrug und bei denen die postoperativen Daten vollständig vorlagen (N = 1 870).

Aufgrund der publizierten Daten wird die radikale Prostatektomie heutzutage auch bei Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom zunehmend angewandt. Dies spiegelt sich in aktuellen europäischen und US-amerikanischen Leitlinien wieder, in welchen die radikale Prostatektomie auch bei geeigneten Hochrisiko-Patienten als sinnvolle Therapieoption bezeichnet wird (11, 18). In der aktuellen S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms wird ebenfalls die radikale Prostatektomie neben der externen Radiatio und der Hochdosis-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) als mögliche Therapieoption zur Behandlung des Hochrisiko-Prostatakarzinoms und/oder des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms aufgeführt, ohne dass eine der Therapieformen eindeutig favorisiert wird (19). Dass diese Tumore bei Patienten < 75 Jahre, die nicht zu krank für die Durchführung einer radikalen Prostatektomie sind, behandlungsbedürftig sind, wurde unlängst in einer prospektiv randomisierten Studie gezeigt, in denen Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom in einen Behandlungsarm (radikale Prostatektomie; N = 364) oder einen Beobachtungsarm (Watchful Waiting; N = 367) randomisiert wurden (12). Während sich bei Patienten mit einem Niedrigrisiko-Prostatakarzinom kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen feststellen ließ, zeigte sich bei Patienten der Prostatektomie-Gruppe mit intermediärer beziehungsweise Hochrisiko-Konstellation eine Reduktion der Gesamtmortalität von 13 %. Eine risikostratifizierte Auswertung der randomisierten Scandinavian-Prostate-Cancer-Group (SPCG-4)-Studie kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem aggressiven Prostatakarzinom (Gleason-Score  $\geq 8$ ) beziehungsweise Patienten mit einem Gleason-Score von 7 und einem klinischen Tumorstadium T2 unzweifelhaft von der radikalen Prostatektomie profitieren, während Patienten mit einem Niedrigrisiko-Prostatakar-

zinom und/oder Patienten deutlich älter als 70 Jahre kaum bis wenig von der Operation profitieren (20).

Neben der radikalen Prostatektomie ist vor allem die Radiatio ein etabliertes Verfahren zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Beide Verfahren sind bisher nicht bezüglich ihrer onkologischen Effektivität prospektiv verglichen worden. Dennoch kommen retrospektiv erhobene Daten bei Hochrisiko-Patienten zu dem Schluss, dass ein onkologischer Vorteil zugunsten der radikalen Prostatektomie besteht. Zelfsky et al. verglichen retrospektiv die radikale Prostatektomie und die externe Radiatio (21). Während bei Patienten der Low-risk-Gruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Rate der metastatischen Progression nach acht Jahren zu sehen waren, zeigten sich bei Patienten der Intermediate-risk-Gruppe und vor allem in der Hochrisiko-Gruppe ein Unterschied in den Raten der metastatischen Progression (3,3 % und 7,8 %) zuungunsten der Strahlentherapie. In einer weiteren Arbeit von Cooperberg et al. konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied in den karzinomspezifischen Überlebensdaten bei Patienten mit Hochrisiko-PCa zugunsten der radikalen Prostatektomie dokumentiert werden (22). Relativ zur radikalen Prostatektomie war die externe Radiatio mit einem 1,55–1,59-fach erhöhten Risiko der karzinomspezifischen Mortalität assoziiert.

Ein weiterer potenzieller Vorteil der radikalen Prostatektomie im Vergleich zur Radiatio liegt darin begründet, dass im Falle eines Rezidivs nach radikaler Prostatektomie ein substanzieller Anteil an Patienten durch eine additive Bestrahlung (sogenannte Salvage-Radiatio) mit akzeptabler Morbidität geheilt werden kann, beziehungsweise es für einen variablen Zeitraum erneut keinen Hinweis für Karzinomaktivität gibt. In einer im Jahr 2009 publizierten Arbeit zeigten sich nach Salvage-Bestrahlung keine Grad-4-Toxizität. Die Rate an Grad-3-Toxizität betrug für die akute beziehungsweise späte gastrointestinale Toxizität 1,2 beziehungsweise 0,6 % sowie 0,0 beziehungsweise 0,6 % für die akute beziehungsweise späte urogenitale Toxizität (23). Das 4-Jahr-biochemisch-rezidivfreie Überleben betrug 82 %.

Kommt es nach primärer Radiatio zu einem Rezidiv ist dies prinzipiell auch durch eine Salvage radikale Prostatektomie therapierbar und heilbar, jedoch ist die Salvage-Prostatektomie mit einem deutlich erhöhten Risiko an schwerwiegenden Komplikationen vergesellschaftet. In einer Arbeit von van der Poel et al. wurden die Raten an Inkontinenz und erektiler Dysfunktion nach jeweiliger Salvage-Therapie verglichen (24). Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Inkontinenzraten (13 vs. 56 %) und der Rate an erektiler Dysfunktion (61 vs. 81 %) zuungunsten der Salvage-Prostatektomie.

Es muss betont werden, dass die in der vorliegenden Studie genannten Überlebensdaten häufig nicht alleine durch die radikale Prostatektomie erzielt wur-

den, sondern dass bei insgesamt 21 % der Patienten eine additive Radiatio durchgeführt wurde (Salvage oder adjuvant). Weiterhin erhielten insgesamt 13,6 % der Patienten eine additive Androgen-Deprivation in Form einer Salvage- oder adjuvanten Therapie. Dies sollte in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Die Studie der Autoren hat einige Limitationen, die nicht unerwähnt bleiben sollen. Zum einen handelt es sich um eine retrospektive Studie. Darüber hinaus ist die Studie uzentrisch und die Behandlung der Patienten erfolgte in einem auf das Prostatakarzinom spezialisierten Zentrum. Entsprechend können die erzielten Ergebnisse nicht notwendigerweise generalisiert werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass obgleich die Mehrheit der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nodal metastasierten oder Hochrisiko-PCa ein Rezidiv nach radikaler Prostatektomie erleidet, nur ein relativ geringer Teil nach zehn Jahren karzinomspezifisch verstirbt. Weiterhin sind bis zu 53 % der Patienten mit einem nichtorganbegrenzten Tumor postoperativ langfristig rezidivfrei und das 10-Jahres-Gesamtüberleben beträgt bei entsprechender Patientenselektion je nach Risikokonstellation zwischen 58 % und 89 %. Um die optimale Behandlungsstrategie solcher PCa auf hohem Evidenzlevel formulieren zu können, sind allerdings prospektive Studien notwendig.

#### KERNAUSSAGEN

- Es wurden 4 391 Patienten mit lokal fortgeschrittenen beziehungsweise Hochrisiko-Prostatakarzinomen, die chirurgisch mit Hilfe der radikalen Prostatektomie behandelt wurden, in dieser Studie evaluiert.
- Die Mehrheit dieser Patienten erlitt nach der Operation ein Rezidiv der Erkrankung. Das karzinomspezifische Überleben betrug nach 10 Jahren je nach Tumorstadium (pT3A, pT3b und pT4) 98 %, 87 % und 77 %.
- Das Gesamtüberleben innerhalb von 10 Jahren nach der Operation lag je nach Tumorstadium bei 89 %, 79 % und 69 %.
- In dem Patientenkollektiv waren nach einem Jahr 87,7 % kontinent und 49 % der zuvor potenten Männer hatten keine oder eine leichte erektile Dysfunktion.
- Um die Behandlungsstrategie weiter zu verbessern, sind randomisierte Studien notwendig.

#### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Manuskriptdaten

eingereicht: 12. 9. 2012, revidierte Fassung angenommen: 8. 4. 2013

## LITERATUR

1. Boyle P, Ferlay J: Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481–8.
2. Gleason DF, Mellinger GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *J Urol* 2002; 167: 953–8; discussion 959.
3. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, Jr., et al.: Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007; 178: 493–9; discussion 499.
4. Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al.: Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 2010; 58: 1–7; discussion 10–11.
5. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, et al.: Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int* 2010; 106: 37–43.
6. Budaus L, Isbarn H, Schlomm T, et al.: Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2009; 56: 317–24.
7. Greene FL: The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging. *Bull Am Coll Surg* 2002; 87: 13–5.
8. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 897–906.
9. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al.: Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006; 49: 1019–26; discussion 1026–1017.
10. Chun FK, Briganti A, Shariat SF, et al.: Significant upgrading affects a third of men diagnosed with prostate cancer: predictive nomogram and internal validation. *BJU Int* 2006; 98: 329–34.
11. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, et al.: EAU guidelines on prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2009; 33: 113–26.
12. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al.: Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203–13.
13. Denberg TD, Glode LM, Steiner JF, Crawford ED, Hoffman RM: Trends and predictors of aggressive therapy for clinical locally advanced prostate carcinoma. *BJU Int* 2006; 98: 335–40.
14. Partin AW, Lee BR, Carmichael M, Walsh PC, Epstein JI: Radical prostatectomy for high grade disease: a reevaluation 1994. *J Urol* 1994; 151: 1583–6.
15. Zwergel U, Suttman H, Schroeder T, et al.: Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 1058–65.
16. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al.: Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4300–5.
17. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–74.
18. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al.: Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; 177: 2106–31.
19. S3 Leitlinie: Prostatakarzinom: Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien. Guideline status: 30 September 2011 (currently under revision), valid until 30 September 2013. [www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-0220L.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-0220L.html). Last accessed on 26 April 2013.
20. Vickers A, Bennette C, Steineck G, et al.: Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol* 2012; 62: 204–9.
21. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al.: Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1508–13.
22. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR: Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010; 116: 5226–34.
23. Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Vavassori A et al.: Sooner or later? Outcome analysis of 431 prostate cancer patients treated with postoperative or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 115–25.
24. van der Poel HG, Moonen L, Horenblas S: Sequential treatment for recurrent localized prostate cancer. *J Surg Oncol* 2008; 97: 377–82.

**Anschrift für die Verfasser**

PD Dr. med. Hendrik Isbarn  
Abteilung für Urologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
h.isbarn@uke.de

**Zitierweise**

Isbarn H, Huland H, Graefen M: Results of radical prostatectomy in newly diagnosed prostate cancer—long-term survival rates in locally advanced and high risk cancers. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(29–30): 497–503.  
DOI: 10.3238/arztebl.2013.0497



The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)