

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

- Direktor: Prof. Dr. med. M. Stöckle -

**Induktive Androgendeprivation beim primär inoperablen Prostatakarzinom:
Langzeit Follow-up einer konsekutiven Patientenserie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

Vorgelegt von: Turkan Hajili

Geboren am: 22.12.1988

Geburtsort: Baku, Aserbaidshan

Inhaltsverzeichnis:

1. Zusammenfassung.....	4
2. Einleitung.....	8
2.1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms.....	8
2.2. Diagnose des Prostatakarzinoms.....	8
2.3. Klassifikation des Prostatakarzinoms.....	10
2.4. Therapie des Prostatakarzinoms.....	14
2.4.1. Radikale Prostatektomie.....	14
2.4.2. Bestrahlung.....	15
2.4.2.1. Perkutane Bestrahlung.....	15
2.4.2.2. Brachytherapie.....	16
2.4.3. Aktive Überwachung.....	17
2.4.4. Hormonablative Therapie.....	18
2.4.5. Watchful waiting.....	20
2.5. Zielstellung.....	20
3. Materialien und Methoden.....	21
3.1. Datenerhebung.....	21
3.2. Patientenauswahl.....	22
3.3. Statistische Auswertung.....	22
4. Ergebnisse.....	23
4.1. Präoperative Befunde.....	23
4.2. Operative Daten.....	28
4.3. Postoperative Daten.....	28
4.3.1. Komplikationen.....	28
4.3.2. Histologie.....	31
4.3.3. Überlebensdaten.....	33
5. Diskussion.....	37
5.1. Konzept der induktiven Andorgendepriuationstherapie.....	37
5.2. Histologisches Downstaging.....	38
5.3. Komplikationen.....	38
5.4. Überlebensdaten.....	39
5.5. Evidenzbasierte Therapie des cT4-Prostatakarzinoms.....	40
5.6. Aktuelle Studien.....	41
5.7. Limitationen.....	42

5.8. Schlussfolgerung.....	42
6. Literaturverzeichnis.....	44
7. Publikationen/Dank.....	51
8. Lebenslauf.....	53

1. Zusammenfassung

Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist die radikale Prostatektomie die am besten im Langzeitverlauf untersuchte kurative Therapieoption. Jedoch werden die lokal fortgeschrittenen inoperablen Prostatakarzinome leitliniengemäß mit Androgenentzug allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie behandelt. Das Prinzip einer neoadjuvanten Hormonablationstherapie für operable Prostatakarzinome mit hohem Risiko besteht darin, den Tumor vor der Prostatektomie zu verkleinern und die onkologischen Ergebnisse zu verbessern. Die bisher publizierten Langzeitergebnisse zeigten bei dieser Therapiekombination keinen eindeutigen onkologischen Benefit.

Der Ansatz der aktuellen Arbeit ist die Gewinnung der Operabilität beim initial inoperablen Prostatakarzinomen mit Rektuminfiltration, durch die Vortherapie mit Androgenentzug. Demgemäß wird in dieser Arbeit die Vortherapie mit Androgenentzug eine induktive Androgendeprivationstherapie genannt. In dieser Arbeit werden retrospektiv perioperative Komplikationen und Langzeitergebnisse von Patienten, die eine radikale Prostatektomie nach induktiver Androgendeprivation erhielten, ausgewertet.

Die Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, die nach induktiver Hormonablationstherapie zwischen 2000 und 2014 sowohl offen (2000-2006) als auch roboterassistiert (2006-2014) operiert wurden, wurden aus der Prostatektomie-Datenbank der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes ausgewählt. Insgesamt wurden 116 Patienten mit initial inoperablen Prostatakarzinom mit Rektumwandinfiltration beziehungsweise mit klinischem T4 Stadium identifiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose lag der mediane PSA-Wert bei 37,6 ng/ml (Intervall: 2,44-295,6 ng/ml). Die Patienten wurden mindestens 3 Monate bis zum PSA-Nadir antihormonell vorbehandelt. Präoperativ betrug der mediane PSA-Wert 0,73ng/ml (Intervall: 0,01-34ng/ml). Die intra- und postoperativen Komplikationen wurden ebenfalls ausgewertet. Intraoperativ wurden 3 Rektumläsion gesehen und ohne Folgen übernäht. Ein Patient mußte bei einem fortgeschrittenen intraoperativen Befund mit Blaseninfiltration zystektomiert werden. Die postoperativen Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo Klassifikation eingestuft. Insgesamt wurden 27 Komplikationen aufgezeichnet. Es wurden als Grad I Komplikationen postoperatives Fieber ohne antibiotische Behandlung und Wundinfektionen in nur 3 Fällen dokumentiert. Grad II Komplikationen umfassten 5 Bluttransfusionen, 7 Anastomoseninsuffizienzen mit verlängerter Aufenthaltszeit. 7 Drainagen-Einlagen bei Lymphozele und eine Harnleiterschienen-Einlage unter radiologischer Kontrolle, sowie 6 transurethrale Blasenhalssresektionen, welche ausschließlich nach den offenen Operationen auftraten, wurden als Grad III kategorisiert. Der Vergleich zwischen den beiden Operationsverfahren,

radikale retropubische Prostatektomie und roboterassistierte Prostatektomie, ergab signifikant weniger Komplikationsraten zugunsten der minimalinvasiven Operationstechnik. Keine major Komplikationen (Grad 4 und 5) wurden aufgezeichnet.

Die endgültige Pathologie des Prostatektomiepräparats ergab bei 5 Patienten (4,3%) einen pT4-Tumor. In 75,8% der Fälle wurde der initiale T4-Tumor auf pT3 und in 19,8% auf pT0-pT2 herabgestuft. Positive Resektionsränder wurden in 39,6% und tumorbefallene Lymphknoten in 33,6% der Proben beschrieben.

Follow-up-Daten von 111 Patienten waren verfügbar. Das mittlere und mediane Gesamtüberleben betrug jeweils 124 Monate (95% CI, 112,8-136,6) und 156 Monate (95% CI, 118,9-193,1). Insgesamt 14 Patienten sind am Prostatakarzinom verstorben. 90 Patienten erhielten eine adjuvante Therapie. 22,5% (n = 25) der Patienten hatten postoperativ einen nicht nachweisbaren PSA-Wert (<0,03 ng / ml).

Somit können wir zusammenfassen, dass eine induktive Therapie eine Operation beim nicht metastasierten, T4 Prostatakarzinom ermöglicht. Die Komplikationsraten scheinen unter Anwendung der roboterassistierten laparoskopischen Prostatektomie geringer zu sein. Die Langzeitergebnisse zeigen, dass dieser Ansatz für selektierten Patienten eine geeignete Therapieoption darstellt.

Inductive androgen deprivation in primarily inoperable prostate cancer: long-term follow-up of a consecutive patient series

Radical prostatectomy is the best therapy for localised prostate cancer with long term follow-up. According to guidelines locally advanced inoperable prostate cancer is treated with androgen withdrawal alone or in combination with radiation therapy. The principle of neoadjuvant hormone ablation therapy for operable high-risk prostate cancer is to shrink the tumour prior to prostatectomy and to improve oncological outcomes. The long-term results published so far did not show any clear oncological benefit for this therapy combination.

This approach here aims to gain operability in primarily inoperable prostate cancer with rectal infiltration through an initial androgen deprivation therapy. Accordingly, in this work the initial therapy with androgen deprivation is called inductive therapy. Perioperative complications and long-term results of patients who received a radical prostatectomy after inductive androgen deprivation were evaluated retrospectively.

Our patients with locally advanced prostate cancer underwent both radical retropubic (2000-2006) and robot-assisted prostatectomy (2006-2014) after inductive hormone deprivation therapy between 2000 and 2014 and were selected from the prostatectomy database of the Department of Urology, Saarland University Medical Center. A total of 116 patients with initially inoperable prostate cancer with rectal wall infiltration or with clinical T4 stage were identified. At the time of diagnosis, the median PSA value was 37.6 ng / ml (interval: 2.44-295.6 ng / ml). All patients received anti-hormonal pretreatment for at least 3 months till the PSA nadir was reached. The median PSA value preoperatively was 0.73 ng / ml (range: 0.01-34 ng / ml). The intra- and postoperative complications were also evaluated. 3 rectal lesions occurred and were managed intraoperatively without any consequences. One patient had to undergo a cystectomy because of advanced tumour with bladder infiltration. The postoperative complications were classified according to the Clavien-Dindo classification. A total of 27 complications were recorded. Postoperative fever without antibiotic treatment and wound infections were documented as grade I complications only in 3 cases. Grade II complications included 5 blood transfusions, 7 anastomotic leakages with prolonged catheterization. As grade III complications were encountered 7 percutaneous drains for lymphocele, ureteral splint placement under radiological control, as well as 6 transurethral bladder neck resections, which occurred exclusively after the retropubic prostatectomy. The comparison between the two surgical techniques, radical retropubic prostatectomy and robot-assisted prostatectomy, showed significantly fewer complication rates in favour of the minimally invasive surgical technique. No major complications (grade 4 and 5) were recorded.

The final pathology of the prostatectomy specimen revealed pT4 tumour in 5 patients (4.3%). In 75.8% of the cases the initial T4 tumour was downgraded to pT3 and in 19.8% to pT0-pT2. Positive surgical margins were described in 39.6% and positive lymph nodes in 33.6% of the samples.

Follow-up data from 111 patients were available. The mean and median overall survival was 124 months (95% CI, 112.8-136.6) and 156 months (95% CI, 118.9-193.1), respectively. A total of 14 patients died of prostate cancer. 90 patients received adjuvant therapy. 22.5% (n = 25) of the patients had an undetectable PSA value (<0.03 ng / ml) postoperatively.

Thus, it can be summarize that inductive therapy enables surgery for non-metastatic, primarily inoperable T4 prostate cancer. The complication rates seem to be lower with the use of robotic laparoscopic prostatectomy. The long-term results show that this approach is a suitable therapy option for selected patients.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist die zweithäufigste Tumorerkrankung des Mannes. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms variiert in Abhängigkeit von der geographischen Lage. In Nordamerika, Australien, Neuseeland sowie in West- und Nordeuropa sind die Häufigkeitsraten am höchsten. Die hohe Inzidenz in diesen Regionen ist auf die Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) sowie auf das zunehmend höhere Alter der Bevölkerung zurückzuführen. Prostatakrebs ist die fünfthäufigste Krebstodesursache bei Männern (Ferlay, 2015).

Mehrere exogene Faktoren wurden als Risikofaktoren mit der Entwicklung von Prostatakarzinomen in Verbindung gebracht. Es gibt viele Studien aus der ganzen Welt, die über verschiedene Lebensstile und Ernährungsfaktoren in Bezug auf das Risiko von Prostatakrebs berichten (Giovannucci, 2007). Jedoch sind derzeit keine wirksamen vorbeugenden diätetischen oder pharmakologischen Interventionen bekannt. Es gibt allerdings drei gut etablierte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms: zunehmendes Alter, ethnische Herkunft und genetische Prädisposition (Guidelines on Prostate Cancer, 2019).

2.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die Standard-Prostatakrebs-Vorsorge beinhaltet die digital-rektale Untersuchung und die Bestimmung des PSA (Prostata spezifisches Antigen) Wertes.

In etwa 18% der Fälle wird das Prostatakarzinom nur durch digital-rektale Untersuchung diagnostiziert (Richie, 1993). Gemäß Carvalhal et al. bedeutet ein suspektes digital-rektales Untersuchungsergebnis bei Patienten mit einem PSA-Wert von ≤ 2 ng/ml eine positive Prädiktion von 5-30% (Carvalhal, 1999). Zwei Drittel der lokal begrenzten Prostatakrebserkrankungen mit einem unauffälligen digital-rektalen Befund werden jedoch anhand des PSA-Wertes erkannt. Das Prostata-spezifische Antigen ist organspezifisch, aber nicht krebsspezifisch, daher kann es auch bei benigner Prostatahyperplasie (BPH), Prostatitis und anderen nicht-malignen Zuständen erhöht sein (Catalona, 1994). Dennoch gilt der PSA-Wert von über 4 ng/ml als pathologisch und bedarf einer weiteren Abklärung. Allerdings dürfen dabei das Alter des Patienten und das Prostatavolumen nicht außer Acht gelassen werden. Heutzutage werden im PSA-basierten Screening diagnostische Begriffe wie die PSA-Dichte (PSA-Wert geteilt durch das transrektal-ultraschall-bestimmte Prostatavolumen), die PSA-Verdopplungszeit und das Verhältnis von freiem zu gesamtem

PSA diskutiert (Vickers, 2009; Huang, 2018). Die aktuellen Richtlinien empfehlen innovative nicht-invasive Verfahren für asymptomatische Männer mit einer unauffälligen digitalen rektalen Untersuchung einerseits und einem PSA zwischen 2 und 10 ng / ml andererseits vor der invasiven Diagnostik (Guidelines on Prostate Cancer, 2019). Als nicht-invasive Diagnostik werden außer der PSA-Bestimmung eine Bildgebung der Prostata sowie zusätzliche Blut- und Urin-Untersuchungen (z.B. PCA3-Biomarker-Bestimmung) genannt.

Eine transrektale Ultraschall-Untersuchung (TRUS) ist keine zuverlässige Untersuchung zur Tumordetektion. Heutzutage wird mehr und mehr die Rolle der Magnetresonanztomographie (MRT) für die Detektion eines Prostatakarzinoms diskutiert. Allerdings empfehlen die Leitlinien die multiparametrische MRT nicht als initiale Screening-Diagnostik (Guidelines on Prostate Cancer, 2019).

Erbringt die sonographische Untersuchung einen verdächtigen Befund und/oder ist der PSA-Wert erhöht, ist eine weitere Diagnostik in Form einer Prostatabiopsie erforderlich (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019). Die Prostatabiopsie kann entweder Ultraschall- oder MRT-gesteuert durchgeführt werden. Bei der ultraschallgesteuerten Prostatabiopsie werden in der Regel 10 bis 12 Stanzzyylinder entnommen (Kawachi, 2007). Bei der MRT-gesteuerten Biopsie werden zusätzlich radiologisch auffällige Areale gezielt biopsiert. Nach aktuellen Studien werden durch die MRT-gesteuerte Biopsie häufiger signifikante Karzinome entdeckt als durch die systematische Biopsie allein (van Hove, 2014). Die Kombination von MRT-gesteuerter/gezielter Biopsie in Verbindung mit systematischer Biopsie ergibt bessere Detektionsraten im Vergleich zur isolierten Anwendung der jeweiligen Methode allein (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

Weitere bildgebende Verfahren, wie Choline PET/CT, PSMA (prostate-specific membrane antigen) PET/CT und Knochenszintigraphie, werden nicht als Screening, sondern als Ergänzung bei Rezidivdiagnostik und/oder zur Beurteilung der Tumorausdehnung eingesetzt (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

2.3. Klassifikation des Prostatakarzinoms

Wie andere Tumorerkrankungen wird das Prostatakarzinom gemäß TNM-Klassifikation in pathologische Stadien eingeteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (Mottet, 2014)

T	Tumorstadium
TX:	Tumor kann nicht beurteilt werden
T0:	kein Nachweis des Primärtumors
T1:	nicht tastbarer Tumor
T1a	inzidentelles Prostatakarzinom mit $\leq 5\%$ der Resektionsspäne nach TUR-P
T1b	inzidentelles Prostatakarzinom mit $> 5\%$ der Resektionsspäne nach TUR-P
T1c	stanzbiologisch gesichertes Prostatakarzinom
T2:	Das Karzinom ist tastbar und ist prostatabegrenzt
T2a	Tumor erfasst weniger als 50% eines Seitenlappens
T2b	Tumor erfasst mehr als 50% eines Seitenlappens
T2c	Tumor erfasst beide Lappen
T3:	Extraprostatisches Tumorwachstum
T3a	Durchbruch des Tumors durch die Prostatakapsel (unilateral oder bilateral), einschließlich mikroskopischer Beteiligung des Blasenhalses
T3b	Samenblaseninfiltration
T4	Infiltration oder Fixation an Nachbarorganen (mit Ausnahme der Samenblase): äußerer Schließmuskel, Rektum, Levatormuskeln und / oder Beckenwand)
N	Lymphknotenbefall
NX	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	kein Lymphknotenbefall
N1	regionärer Lymphknotenbefall
M	Vorliegen von Metastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Nachweis von extraregionären Lymphknotenmetastasen

M1b Knochenmetastasen

M1c weitere Fernmetastasen

Ein wichtiges Kriterium zur Risikoeinordnung ist die mikroskopische Morphologie des Tumors, welche nach Gleason in 5 Stufen graduiert wird. Die ISUP (international society of urological pathology) Konferenz für das Prostatakarzinom von 2014 begrenzt die Anzahl der Prostatakarzinom-Stufen auf 1 bis 5. (Tabelle 2)

Tabelle 2: International Society of Urological Pathology 2014 grades (Epstein, 2016)

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

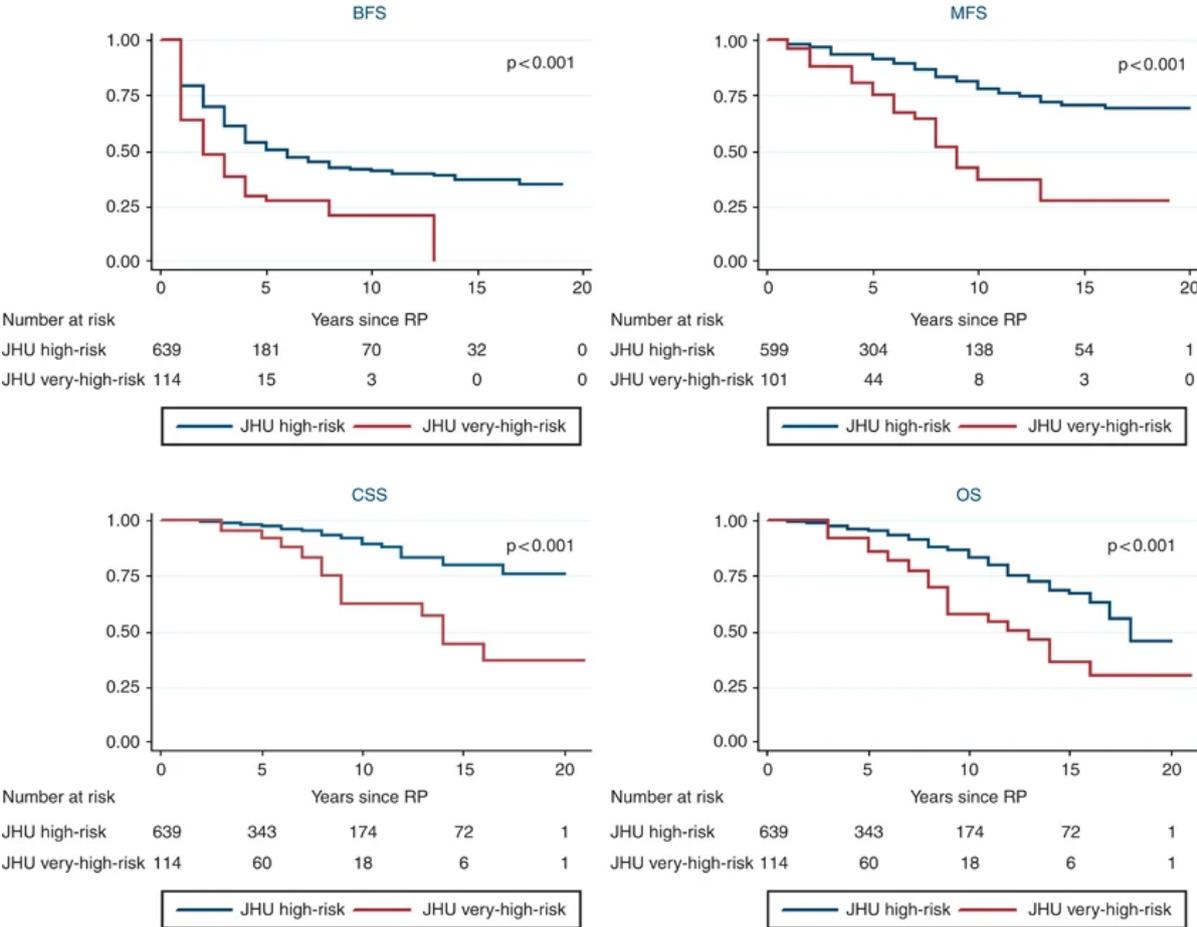
In einer weiteren Einteilung wird nach Risikogruppen kategorisiert. Heutzutage wird weitgehend das Klassifizierungssystem nach D'Amico für Prostatakarzinom verwendet. Hier werden drei Gruppen für das Risiko der Entwicklung eines biochemischen Rezidivs nach Prostatektomie unterschieden, und zwar das klinische TNM-Stadium, Biopsie-Gleason-Score und der präoperative Prostata-spezifischen Antigenspiegel (D'Amico, 1997). Tabelle 3 illustriert die Risikogruppen nach D'Amico.

Tabelle 3: D'Amico Klassifikation für Prostatakarzinom

Low-Risk	Intermediate-Risk	High-Risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	unabhängig von PSA
und GS < 7 (ISUP grad 1)	oder GS 7 (ISUP grad 2/3)	oder GS > 7 (ISUP grade 4/5)	Unabhängig von GS
and cT1-2a	or cT2b	or cT2c	cT3-4 or cN+
organbegrenztes Wachstum			organüberschreitendes Wachstum

In ihrer Arbeit teilen Sundi et al. Patienten mit high-risk Prostatakarzinom auf Grund der Heterogenität der klinischen Ergebnisse in Subgruppen ein; high-risk Patienten mit relativ guten onkologischen Ergebnissen und very high-risk Patienten mit schlechtesten onkologischen Ergebnissen. Very high-risk Patienten wurden anhand des Gleason-Score als solche mit einem primären Gleason-Muster 5 oder solche mit einer Gleason-Summe von 8–10 in 5 Stenzen der Biopsie definiert. Dagegen war der PSA-Wert, die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und das klinische Stadium für very high-risk Patienten nicht relevant. Nach dieser Arbeit haben Patienten mit einem very high-risk Prostatakarzinom im Vergleich zu high-risk Patienten ein signifikant höheres Risiko auf Metastasen-Bildung und eine krebsspezifische Mortalität (Abbildung 1) (Sundi, 2014).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven: biochemisches Rezidiv (BFS), Metastasierung (MFS), krebsspezifisches Überleben (CSS) und Gesamtmortalität (OS); Vergleich von high-risk und very high risk Subgruppen (Sundi, 2014)



2.4 Therapie des Prostatakarzinoms

Die Therapie des Prostatakarzinoms richtet sich nach dem Tumorstadium und der Lebenserwartung. Nach aktuellen europäischen Leitlinien werden folgende Therapieoptionen angeboten: radikale Prostatektomie, Bestrahlung, aktive Überwachung, sowie nicht kurative Optionen, wie watchful waiting und hormonablativ Therapie.

2.4.1 Radikale Prostatektomie

Die chirurgische Behandlung ist eine der primären kurativen Therapieoptionen bei einem organbegrenzten Prostatakarzinom (Bill-Axelson, 2008; Hamdy, 2016). Das Hauptziel einer radikalen Prostatektomie ist die komplette Entfernung aller Tumorzellen. Diese Therapieoption ermöglicht ein genaues pathologisches Tumorstaging durch Untersuchung des Präparats. Darüber hinaus ermöglicht die radikale Prostatektomie eine unkomplizierte Nachsorge mit PSA-Bestimmung. Da die PSA-Expression nach einer vollständigen Tumorsektion nicht nachweisbar sein muss, eignet sich die PSA-Bestimmung als ein sehr spezifischer Nachsorgeparameter.

Bei der Operation wird die gesamte Drüse sowie die Samenbläschen entfernt. Abhängig von dem initialen Tumorstadium kann/muss bei einer radikalen Prostatektomie eine regionale Lymphadenektomie erfolgen (Fossati, 2017). Folgende chirurgische Verfahren werden angewendet: retropubische, perineale, laparoskopische (intra- oder extraperitoneale) und roboterassistierte Prostatektomie. Die Studienlage zu onkologischen Langzeitergebnissen für die verschiedenen Operationsmodalitäten ist lückenhaft. In der Literatur werden hauptsächlich die offene retropubische mit der roboterassistierten Prostatektomie verglichen. Die prospektive Studie von Dell'Oglio et al. berichtet über bessere onkologische Ergebnisse zugunsten der roboterassistierten Prostatektomie nach 24 Monaten (Dell'Oglio, 2020). Allerdings zeigen die retrospektiven Studien keine Unterschiede hinsichtlich eines biochemischen Rezidivs zwischen den beiden chirurgischen Ansätzen (Allan, 2016; Ilic, 2018).

Durch die Lymphadenektomie werden wichtige Informationen in Bezug auf das Staging und die Prognose gewonnen (Briganti A. A., 2012; Dell'Oglio, 2014). Laut der Studie von Mandel et al. nahm das Auftreten von Metastasen und krebsspezifischer Mortalität mit einer höheren Anzahl positiver Lymphknoten signifikant zu (Mandel, 2017). Dies wird ebenfalls von Preisser et al. bestätigt. Die Ergebnisse von 30016 prostatektomierten Patienten zeigten, dass die Anzahl der positiven Lymphknoten ein Prädiktor für eine höhere krebsspezifische Mortalitätsrate ist. Insbesondere Patienten mit ein bis zwei positiven Lymphknoten haben ein moderat höheres Risiko für eine krebsspezifische Mortalität als Patienten ohne

Lymphknoteninvasion, und das krebspezifische Mortalitätsrisiko steigt bei Patienten mit ≥ 3 positiven Lymphknoten stark an (Preisser, 2019).

Darüberhinaus kann laut Abdollah et al. eine extensive Lymphadenektomie bei Patienten mit positiven Lymphknoten das krebspezifische Überleben signifikant verlängern. Das tumorspezifische mortalitätsfreie Überleben lag nach 10 Jahren bei 74,7%, 85,9%, 92,4%, 96,0% und 97,9% bei Patienten mit jeweils 8, 17, 26, 36 und 45 entfernten Lymphknoten (Abdollah, 2015).

Die radikale Prostatatektomie birgt das Risiko, die Lebensqualität durch postoperative Urininkontinenz und erektile Dysfunktion zu beeinträchtigen. Laut Jeong et al. können etwa 10,3% der Patienten, bei denen eine Prostatektomie durchgeführt wurde, die Harnkontinenz nicht innerhalb eines Jahres nach der Operation wiederherstellen (Jeong, 2012). Allerdings wurde das Operationserfahren in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich weiterentwickelt. Die verschiedenen Operationstechniken; Erhaltung des Blasenhalses (Kim, 2019), Rekonstruktion des hinteren Teils des Rhabdosphinkters nach Rocco (Rocco, 2006), Erhaltung der vollen Funktionslänge des Harnröhrensphinkters (Theissen, 2019) verbessern die Wiederherstellung der Harnkontinenz. Eine Literaturübersicht über erektile Funktions-Raten nach der Operation ergab Potenzraten zwischen 11% und 87% (Alivizatos, 2005). Es ist erwähnenswert, dass heutzutage die sexuellen Funktionsdaten aufgrund der zunehmenden Tendenz der Nervschonung bei der roboterassistierten minimalinvasiven Prostatektomie verbessert werden (Sooriakumaran, 2018). Ein weiterer praktisch relevanter Unterschied zwischen offener und robotergestützter Prostatektomie ist die Operationsdauer. Die langjährigen Erfahrungen zeigten, dass eine radikale roboterunterstützte Prostatektomie in der früheren Phase der Lernkurve zeitaufwändiger ist als eine retropubische Prostatektomie. Mit größerer Erfahrung verschwindet jedoch dieser Unterschied (Ficarra, 2009).

2.4.2. Bestrahlung

2.4.2.1. Perkutane Bestrahlung

Die perkutane Bestrahlung der Prostata gehört zu den primären Therapieoptionen bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom. Bei der externen Strahlentherapie werden Gammastrahlen perkutan auf die Prostata appliziert (Pollack, 1997). Unabhängig von den Risikogruppen erhalten die Patienten bei dieser Therapieoption eine Standardfraktionierung mit einer Dosis von mindestens 74,0 Gy bis ca. 80 Gy (Beckendorf, 2004; Bauman, 2012).

Vergleichsstudien berichten, dass 10-jährige tumorspezifische Überlebensdaten von der Prostatektomiegruppe und der Bestrahlungsgruppe vergleichbar sind (Yamamoto, 2014). Nach aktuellen interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie sollten

Patienten mit einem high-risk Prostatakarzinom zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung eine adjuvante hormonablativ Therapie erhalten. Die Studien berichten, dass das Gesamtüberleben der Patienten sich nach zusätzlicher hormonablativ Therapie signifikant verlängert (D'Amico, 2008; Bolla, 2016).

Neben positiven onkologischen Ergebnissen muss auch die Behandlungstoxizität analysiert werden. Hier werden die Spätfolgen, wie eine rektale Blutung, dysurische Beschwerden, Blasenhalstenosen, und sogar die Entwicklung sekundärer Tumorerkrankungen vermerkt. (Skwarchuk, 2000; Cheung, 2007). Die Ergebnisse von 20 Studien mit insgesamt 11.835 Patienten zeigen, dass die mittlere Inzidenz der moderaten gastrointestinalen Spättoxizität bei 15% und der moderaten genitourinalen Spättoxizität bei 17% liegt (Arcangeli, 2011).

Die Metanalyse von Wallis et al. über Zweitmalignome nach einer Strahlentherapie bei Prostatakrebs vergleicht die Ergebnisse von 21 Studien. Die Daten ergaben eine Rate für die Entwicklung eines Blasen Tumors, Kolonkarzinoms und von Rektumkarzinomen von jeweils 3,8%, 4,2% bzw. 1,2% (Wallis, 2016). Bei Patienten nach Bestrahlung mit Prostatakrebs erreichte das Risiko für Zweitmalignome nach 5 Jahren 15% und nach ≥ 10 Jahren 34% (Brenner, 2000).

2.4.2.2. Brachytherapie

Die Brachytherapie ist eine minimalinvasive Therapieform. Bei der Brachytherapie werden radioaktive Seeds verwendet. Typischerweise werden diese Seeds, gesteuert durch einen transrektalen Ultraschall, transperineal in die Prostata appliziert (Schmelz, 2006). Einschlusskriterien für eine Brachy-Monotherapie-Therapie sind das klinische Stadium zwischen T1c und T2a, der Ausschluss von Metastasen, der Gleason-Score ≤ 6 , der PSA-Wert ≤ 10 ng / ml, positive Prostatastanzen mit nicht mehr als 50% Tumorbeteiligung und ein Prostatavolumen von weniger als 50 cm³, sowie einem guten IPSS (International Prostate Symptom Score) (Wojcieszek, 2012). Die Brachytherapie kann in zwei Modalitäten unterteilt werden:

1. Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-BT), oder permanente Implantation von Jod-125 oder Palladium-125 H
2. High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-BT), oder vorübergehende Implantation von Iridium-192 (Hanna, 2017).

Die LDR-BT ist nicht für ein high-risk Prostatakarzinom geeignet (Ash, 2000). Das HDR-BT kann jedoch in Kombination mit perkutaner Bestrahlung bei Patienten mit intermediate und high-risk Prostatakarzinom eingesetzt werden (Hanna, 2017).

2.4.3 Aktive Überwachung

Die Hauptidee einer aktiven Überwachung ist es, ein gut selektiertes Patientenkollektiv mit einer sehr geringen Progressionsrate vor Übertherapie zu schützen (Vasarainen, 2012). Die aktive Überwachung wird nur bei bestimmten Patientenkollektiven eingesetzt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Einschlusskriterien für aktive Überwachung nach S3-Leitlinie

Klinisches Tumorstadium : cT1- und cT2a-Stadium
Gleason-Score $\leq 3+3=6$
PSA-Wert ≤ 10 ng/ml
Tumorbefall in ≤ 2 Stenzen bei Entnahme von 10–12 Stenzen
$\leq 50\%$ Tumorbefall pro Stanze

Dieses Therapiekonzept wird oft mit watchful waiting verglichen. Beide Therapieansätze sollen eine Übertherapierung vermeiden. Jedoch ist es bei der aktiven Überwachung durch ein engmaschiges Monitoring möglich, die Patienten zu identifizieren, die doch eine endgültige kurative Behandlung benötigen (Bul, 2013). Vor Beginn der Therapie sollte der Patient über Vor- und Nachteile des Konzeptes und andere Therapieoptionen aufgeklärt werden. Ein Vorteil der aktiven Überwachung ist die Vermeidung von möglichen Komplikationen oder Nebenwirkungen der kurativen Behandlung. Allerdings stellen regelmäßige Kontrolluntersuchungen, sprich regelmäßige Re-Biopsien, PSA-Kontrolle und Bildgebung, sowie die Ungewissheit der möglichen Tumorprogression häufig eine psychische Belastung für die Patienten dar.

Eine schwedische Arbeitsgruppe beschreibt die Langzeitergebnisse von 474 Patienten unter aktiver Überwachung. Die Ergebnisse zeigen, dass nach 10 Jahren etwa die Hälfte der Patienten die Therapie aus irgendeinem Grund abgebrochen haben (Patientenwunsch, Tumorprogression) (Godtman, 2016).

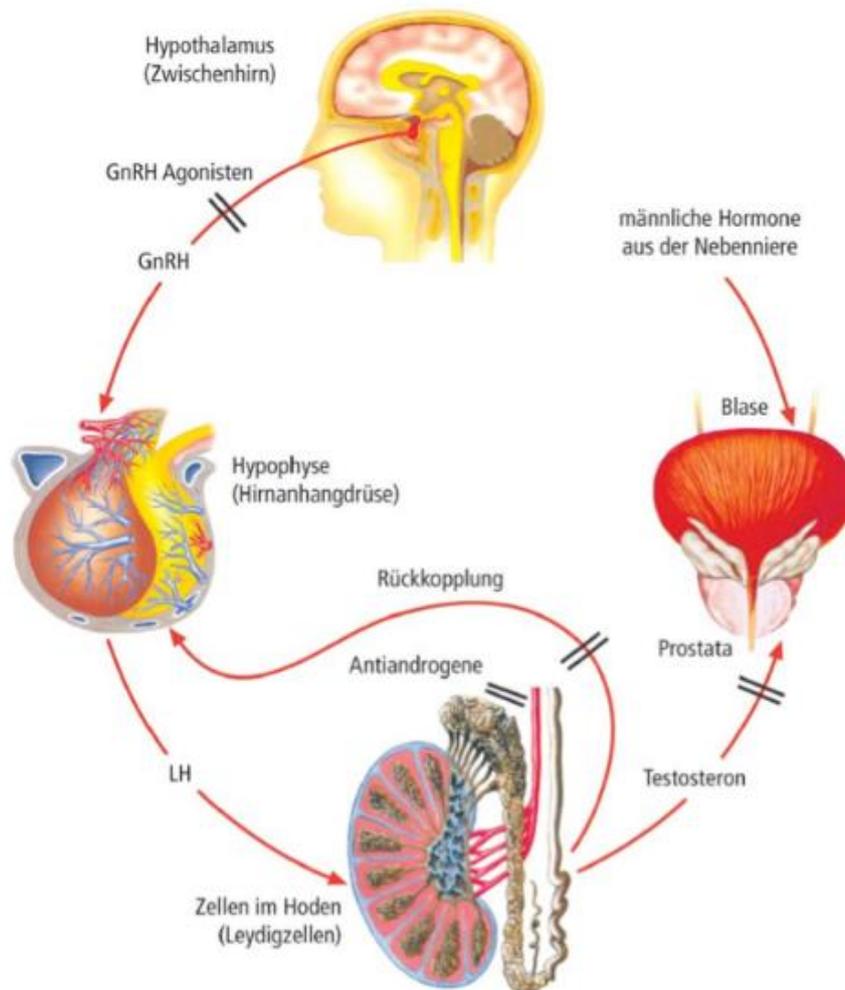
2.4.4 Hormonablative Therapie

Das Konzept der Hormontherapie beruht auf der Tatsache, dass Prostatazellen für Wachstum und Proliferation auf Androgene angewiesen sind. Die Reduktion der Androgenproduktion wird entweder durch Orchiektomie, medikamentöse Therapie mit luteinising Hormone Releasing-Hormone (LH-RH)-Analoga, LH-RH-Antagonisten und / oder durch Hemmung der Androgenwirkung mit Antiandrogenen erreicht. Hiermit wird das Tumorwachstum durch Entzug von Testosteron behindert (Taplin, 2004).

Die Androgenproduktion kann durch Medikamente auf verschiedenen Ebenen beeinträchtigt werden (Abbildung 2). Die Therapie mit LHRH- (oder Gonadotropin [GnRH])-Analoga führt zunächst zu einer Freisetzung von LH aus der Hypophyse und damit zu einem Anstieg des Androgenspiegels. Aufgrund der Dauerstimulation nimmt die Sensibilität des LH-RH-Rezeptors der Hypophyse ab, schließlich fällt die LH-Freisetzung ab und der Androgenspiegel sinkt auf Kastrationsniveau.

Der Mechanismus von LHRH (oder GnRH)-Antagonisten besteht darin, die LHRH-Rezeptoren an der Hypophyse zu blockieren und damit den Androgenspiegel zu senken. Ferner blockieren die Antiandrogene die Androgenrezeptoren direkt.

Abbildung 2: Regulation der Geschlechtshormone beim Mann¹



Die Hormonablativ Therapie wird allerdings bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom nicht als kurative Option empfohlen (Guidelines on Prostata Cancer, 2019). Allerdings bleibt die Hormonablationstherapie weiterhin die Hauptsäule der systemischen Therapie des Prostatakarzinoms.

¹ Aus : Pühse, G. et al. Die Radikaloperation der Prostata beim Prostatakarzinom. Ein Leitfaden für Patienten. 8. Auflage; 2018

2.4.5. Watchful Waiting

Diese Option zählt nicht zu den kurativen Therapieansätzen und ist für asymptomatische Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren geeignet (Guidelines on Prostate Cancer, 2019). Bei diesen Patienten werden die krankheitsbedingte Beschwerden überwacht und entsprechend ihren Symptomen palliativ behandelt.

2.5. Zielstellung

Bei einem organbegrenzten Prostatakarzinom ist die Prostatektomie die bevorzugte Therapie. Aufgrund der nicht ausreichenden Evidenz sind die Behandlungsmethoden für Patienten mit einem very high-risk Prostatakarzinom nach wie vor sehr umstritten. Nach empirischen Daten wird dieses Patientenkollektiv mit very high-risk Tumor, bzw mit klinischem T4-Tumor hauptsächlich mit Androgendeprivationstherapie und/oder mit Radiotherapie behandelt.

In diese Arbeit wurden die Patienten mit initialer Rektuminfiltration aus der Prostatektomie-Datenbank der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes identifiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten alle Patienten eine inoperable, fixierte Tumormasse an der Rektalwand. Hier wurden nur die Patienten ausgewertet die im Zeitraum von 2000 und 2014 eine induktive hormonablative Therapie erhalten haben und im Abschluss prostatektomiert werden konnten. Das Prinzip einer induktiven Therapie mit Androgenentzugstherapie besteht darin, den Tumor vor der möglichen radikalen Behandlung zu verkleinern und so den Tumor mittels einer radikalen Prostatektomie entfernen zu können.

Das Ziel dieser Arbeit war es, Patienten mit einem initial rektuminfiltrierenden Prostatakarzinom, welche nach induktiver Androgendeprivationstherapie operiert werden konnten, in ihrem perioperativen Verlauf und den Langzeitüberlebensdaten zu analysieren.

3. Materialien und Methodik

3.1. Datenerhebung

Die Grundlage der vorliegenden Arbeit war die Analyse einer Datenbank eines Patientenkollektivs von insgesamt 3926 Patienten, die sich zwischen 2000 und 2014 am Universitätsklinikum des Saarland einer Prostatektomie unterzogen hatten. Die Daten wurden auf der Grundlage der stationären Akten sowie des SAP-Systems (Version: 720 Final Release, 7200.3.14.3246) erfasst. Sie wurden in eine Datenbank (Microsoft-Excel 2010) eingegeben. Folgende Parameter wurden zusammengetragen: Patientenalter, PSA-Wert bei der Diagnose, initialer Biopsiefund (Gleason-Score), Dauer der induktiven Therapie, PSA-Nadir, präoperativer PSA-Wert, intraoperative Komplikationen, histologische Ergebnisse, postoperativer PSA-Verlauf, postoperative Komplikationen, sowie postoperative Therapien. Die postoperative Komplikationen wurden nach Clavien-Dindo-Klassifikation verteilt (Tabelle 5) (Dindo, 2004) .

Tabelle 5: Klassifikation perioperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo

Komplikationsgrad	Definition
Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer Intervention
Grad II	Leichte Komplikationen, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen
Grad III	Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
Grad V	Tod durch Komplikation hervorgerufen

Die follow-up Daten wurden über das SAP-System sowie durch Telefonate mit niedergelassenen Urologen und/oder den Patienten erhoben.

3.2. Patientenauswahl

Aus der o.g. Datenbank wurden alle Patienten mit einem initial inoperablen Lokalbefund identifiziert. Die primäre Inoperabilität basierte auf dem Befund des transrektalen Ultraschalls (TRUS) - und der digital-rektalen Untersuchung. Dies bedeutete in der digital-rektalen Untersuchung eine fixierte Prostatamasse an der Rektumwand und gleichzeitig in der TRUS-Untersuchung eine Kapselüberschreitung mit nicht abgrenzbaren Fettlamellen bzw. mit Rektuminfiltration. Bei allen Patienten sollte nach der Diagnose eine induktive Androgen-deprivationstherapie durchgeführt werden. Die Mindestdauer der Induktiven Therapie sollte 3 Monate betragen.

Alle Patienten mit initial operablem Befund (cT3 oder niedrigere Stadium) sowie die Patienten, die nach der Diagnose weniger als 3 Monate Androgendeprivationstherapie erhalten hatten, wurden ausgeschlossen. Nur bei wenigen Patienten wurde bei Diagnosestellung eine Kernspintomographie oder eine Computertomographie zum Staging durchgeführt.

Da das Patientenkollektiv retrospektiv aus der Prostatektomie-Datenbank stammte, wurden alle Patienten, die bei der Diagnose narkoseunfähig waren, in dieser Arbeit nicht mit einbezogen.

3.3. Statistische Auswertung

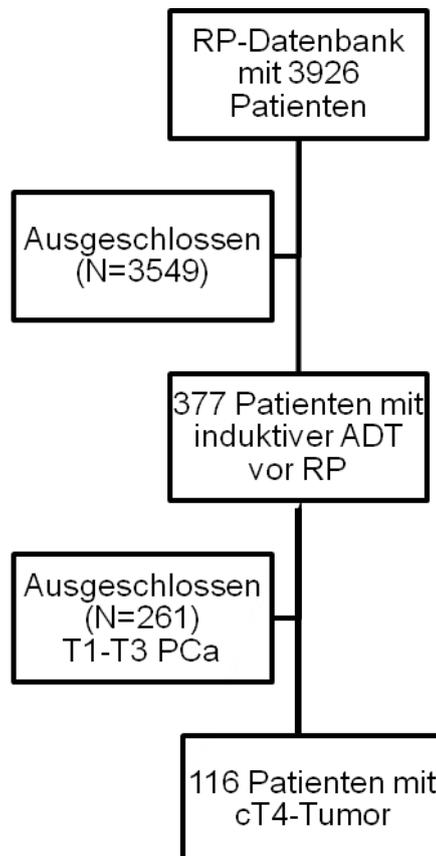
Für die erhobenen Parameter wurden jeweils der minimale, maximale und mediane Wert berechnet. Die statistische Signifikanz zwischen zwei vergleichbaren Gruppen wurde unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests berechnet. Die PSA-Verlaufskurven wurden mit der Sigma Plot Version 13 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) erstellt. Der P-Wert wurde bei $<0,05$ als signifikant betrachtet. Die Überlebensdaten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-Rank-Test analysiert. Die statistische Analyse wurde unter Verwendung der SPSS-Version 22.0 (IBM, 160 Armonk, NY, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Präoperative Befunde

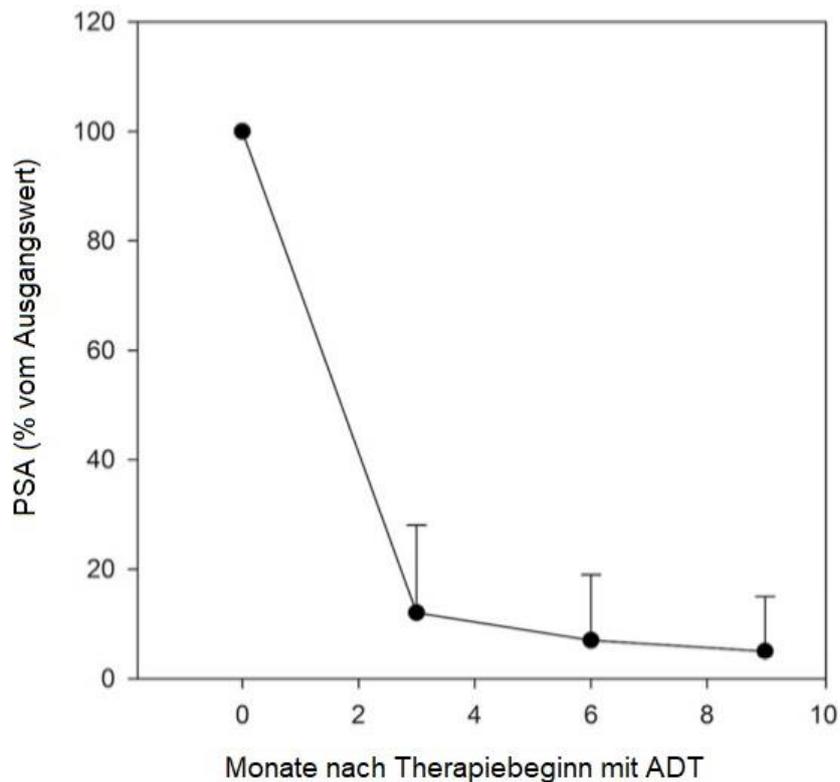
Aus der Prostatektomie-Datenbank des Universitätsklinikums des Saarlandes mit 3926 Patienten wurden nur die Patienten mit initial inoperablem Prostatakarzinom identifiziert (Abbildung 3).

Abbildung 3: Flussdiagramm der Studienkohorte



Aus dem initialen Patientenkollektiv wurden 3549 Patienten, die keine induktive Vorbehandlung erhalten hatten, und weitere 377 Patienten mit initial operablem Tumor (cT1-cT3) ausgeschlossen. Letztendlich konnten 116 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, in dieser Arbeit ausgewertet werden. Alle diese Patienten wurden zum Zeitpunkt der Diagnose auf der Grundlage der digital-rektalen Untersuchung sowie des transrektalen Ultraschalls als nicht operabel eingestuft und hiernach induktiv vorbehandelt. Die induktive Androgendeprivationstherapie wurde mindestens 3 Monate durchgeführt, da ein drastischer PSA-Abfall erst nach 3 Monaten beobachtet wurde. Die maximale Therapiedauer betrug 14 Monate (Abbildung 4).

Abbildung 4: PSA-Verlauf für die ersten 9 Monate nach Beginn der induktiven Androgendeprivationstherapie



Zum Zeitpunkt der Diagnose betrug der mediane PSA-Wert 37,6 ng/ml (Intervall: 2,44-284 ng / ml). Die induktive Androgendeprivationstherapie wurde für mindestens 3 Monate verabreicht (Median: 6 Monate, Mittelwert: 6,9 Monate). Als hormonablative Therapie erhielten alle Patienten LHRH-Analoga oder nichtsteroidale und selektive Antiandrogene als Monotherapie oder als Kombinationstherapie.

Während der Androgendeprivationstherapie wurde der PSA-Wert regelmäßig kontrolliert. Nach Erreichen des PSA-Nadirs wurden alle Patienten erneut klinisch untersucht. Die klinische Kontrolle wurde wie bei der Diagnose mit dem transrektalen Ultraschall und der digital-rektalen Untersuchung durchgeführt.

Das mediane präoperative PSA für alle Patienten nach der induktiven Androgendeprivationstherapie betrug 0,73 ng/ml (Intervall: 0,01 bis 34) (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Patientencharakteristika

Variablen	Gesamtzahl n=116
Alter, median	66 (50-76)
Initialer PSA-Wert, ng/ml, median	37.6 (2.44-284)
Gleason score (Biopsie)	
≤7	42
>7	60
Unbekannt	14
Dauer der induktiven ADT, Monat, median	6 (3-14)
Präoperativer PSA-Wert, ng/ml, median	0.73 (0.01-34)
ADT = Androgendeprivationstherapie;	
PSA = Prostataspezifisches Antigen;	

Der lokale Befund wurde präoperativ als Standard durch einen transrektalen Ultraschall überprüft. Nur bei einigen Fällen wurde präoperativ eine Bildgebung mittels einer Kernspintomographie durchgeführt. Als Beispiel wird in Abbildung 5 die radiologische Darstellung eines drastischen Rückgangs des Tumorausmaßes unter Androgendeprivationstherapie demonstriert. Bei diesem Patienten wurde eine eindeutige Tumormasse bei der initialen digital-rektalen Untersuchung festgestellt. Stanzbioptisch handelte es sich um einen Gleason 8-Tumor. Diese Diagnose wurde auch mittels Kernspintomographie bestätigt. Hier zeigte sich eine Infiltration des Blasenhalses und insbesondere der Rektumwand (a, zwei graue Pfeile). In diesem Fall wurde eine induktive Androgendeprivationstherapie mit einem luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon-Analogon und nichtsteroidalen Antiandrogenen eingeleitet. Die Re-Evaluation vor der Prostatektomie nach 14 Wochen Androgendeprivationstherapie zeigte eine Volumenverringerung um mehr als 60% (130,3 ml auf 49,3 ml) und führte zu einem Downstaging mit nur geringem Kontakt zur Rektumwand (b, ein grauer Pfeil). Der präoperative PSA-Wert lag bei 1,05ng/ml.

Abbildung 5: MRT vor (a) und nach (b) 14 Wochen induktiver Androgendeprivationstherapie

(b)



Alle Patienten wurden nach endgültiger Untersuchung (PSA-Kontrolle, TRUS und digital-rektale Untersuchung) zur Operation freigegeben. Insgesamt 116 Patienten wurden zwischen 2000 und 2014 am Universitätsklinikum des Saarlandes operiert. Während der Prostatektomie wurde eine beidseitige regionale Lymphadenektomie (einschließlich der Fossa obturatoria) durchgeführt. Bei intraoperativ verdächtigem Befund erfolgte eine ausgedehnte Lymphadenektomie. Bis zum Jahr 2006 wurden alle Patienten retropubisch prostatektomiert. Nach der Einführung eines DaVinci-Robotersystems im Jahr 2006 am Uniklinikum des Saarlandes wurde bei allen Patienten eine roboterassistierte Prostatektomie vorgenommen.

Die präoperativen Patientencharakteristika sind für beide Operationsverfahren, radikale retropubische Prostatovesikulektomie (RRP) und roboterassistierte laparoskopische radikale Prostatovesikulektomie (RALP), im Vergleich dargestellt (s. Tabelle 7). Die Variablen sind für beide chirurgischen Eingriffe gleich verteilt, mit Ausnahme des Gleason-Scores bei der Prostatabiopsie. Bei der Diagnosestellung hatten die Patienten in der RALP-Gruppe überwiegend Prostatakarzinome mit Gleason-Score >7 .

Tabelle 7: Patientencharakteristika für beide Operationsverfahren

Variablen	RRP n=59	RALP n=57	p-Wert
Alte, median	66 (50-75)	66 (52-76)	0.89
Initialer PSA-Wert, ng/ml, median	40.4 (3.9-227.6)	35.3 (2.44-284)	0.73
Gleason score (Biopsie)			
≤7	25	17	0.33
>7	21	39	<0.05
Unbekannt	13	1	<0.05
Dauer der induktiven ADT, Monat, median	6.5 (3-12)	6 (3-14)	0.85
Präoperativer PSA-Wert, ng/ml, median	1.07 (0.03-29.33)	0.46 (0.01-34)	<0.05
ADT = Androgendeprivationstherapie; PSA = Prostataspezifisches Antigen; RRP = radikale retropubische Prostatektomie; RALP= roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie			

4.2. Intraoperative Daten

Obwohl alle Patienten bei Diagnose inoperabel erschienen gab es nach entsprechendem Downstaging durch die induktive Therapie intraoperativ insgesamt nur drei rektale Läsionen. Die Rektumläsionen wurden direkt intraoperativ übernäht, ohne Anlage einer protektiven Kolostomie. Eine intraoperative Bluttransfusion erfolgte bei 2 Patienten. Ein Patient wurde aufgrund einer Blaseninfiltration durch den Tumor zystektomiert. Die Daten der Operationzeit für den Fall der Zystektomie wurden ausgeschlossen.

Die Dauer der Operation war bei einer roboterassistierten Prostatektomie deutlich länger als bei einer radikalen retropubischen Prostatektomie. Die mediane Operationsdauer betrug 137 Minuten in der RRP-Gruppe und 174 Minuten in der RALP-Gruppe. Dies wird mit einer Lernkurve nach Einführung der Robotertechnik im Jahr 2006 am Uniklinikum des Saarlandes erklärt. Eine genauere Inspektion unserer Daten zeigte jedoch, dass sich bei den letzten 10 roboterassistierten Prostatektomien die mittlere Operationsdauer auf 143 Minuten reduziert hatte.

4.3. Postoperative Daten

4.3.1 Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo Klassifikation (Dindo 2004) eingestuft. Es wurden insgesamt 27 Komplikationen innerhalb von 90 Tagen nach Prostatektomie dokumentiert. Alle perioperativen Komplikationen sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Perioperative Komplikationen

Variablen	Gesamtzahl
Operationsdauer, Minuten, median	151 (73-309)
Intraoperative Komplikationen	
Rektumläsion	3 (2.5%)
Bluttransfusion	2 (1.7%)
Postoperative Komplikationen	
Grade 0	89 (76.7%)
Grade 1	3 (2.5%)
Grade 2	12 (10.3%)
Grade 3	12 (10.3%)
Grade 4/5	0
Gesamt Komplikationen	27 (23.2%)

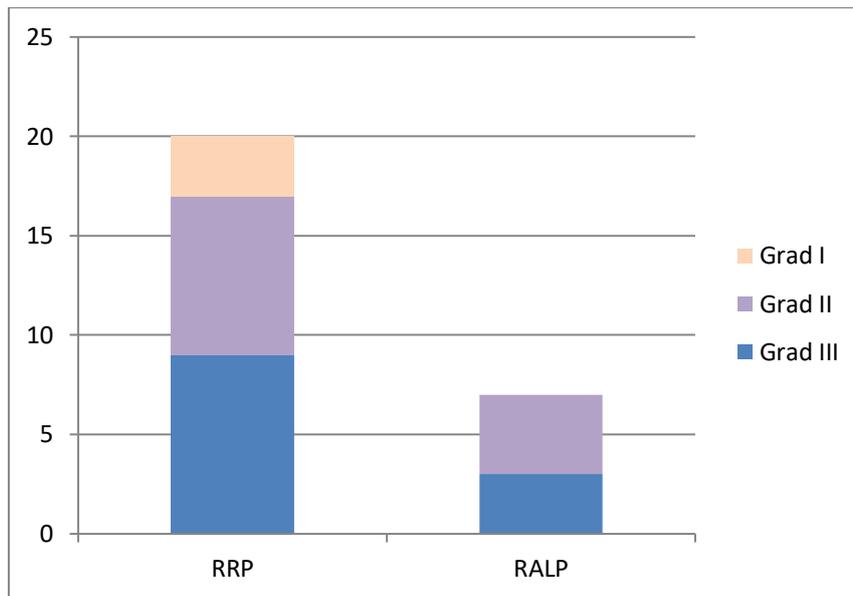
Der Vergleich zwischen den beiden Operationsverfahren (s. Tabelle 9) zeigte, dass die Gesamtkomplikationsrate bei roboterassistierter Prostatektomie deutlich niedriger war (12,2% gegenüber 33,8%; $p < 0,01$). Als Grad I-Komplikationen wurden Wundinfektionen und postoperatives Fieber (ohne antibiotische Behandlung) dokumentiert. Die Zahl von Grad I-Komplikationen lag insgesamt bei drei. Postoperative Bluttransfusion und insuffiziente Blasenhalasanastomose ($n=12$) wurden als Grad II-Komplikationen genannt. Es wurde eine gleiche Anzahl ($n=12$) von Grad III-Komplikationen erfasst. Dazu gehören punktionsbedürftige symptomatische Lymphozelen sowie resektionsbedürftige Blasenhalssengen ($n=5$). Alle Fälle mit Blasenhalssenge traten in der retropubischen

Prostatektomie-Gruppe auf. Die Gesamtzahl von Komplikationen war signifikant geringer bei roboterassistiert prostatektomierten Patienten. Es wurden keine Grad IV- oder Grad V-Komplikationen dokumentiert (s. Abbildung 6).

Tabelle 9: Perioperative Komplikationen für beide Operationsverfahren

Variablen	RRP n=59	RALP n=57	P- Wert
Operationsdauer, Minuten, median	137 (73-297)	174 (85-309)	<0.05
Intraoperative Komplikationen			
Rektumläsion	2 (3.38%)	1 (1.75%)	1.00
Bluttransfusion	1 (1.69%)	1 (1.75%)	1.00
Postoperative Komplikationen			
Grade 0	35 (59.3%)	54 (94.7%)	0.18
Grade 1	3 (5.08%)	0	0.08
Grade 2	8 (13.5%)	4 (7%)	0.24
Grade 3	9 (15.2%)	3 (5.2%)	0.07
Grade 4/5	0	0	
Gesamt Komplikationen	20 (33.8%)	7 (12.2%)	<0.05
RRP = radikale retropubische Prostatektomie;			
RALP = roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie			

Abbildung 6: Schematische Darstellung von Komplikationen für beide Operationsverfahren nach der Clavien-Dindo-Klassifikation



RRP = radikale retropubische Prostatektomie;

RALP= roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie

4.3.2 Histologie

Die endgültige Pathologie ergab bei 5 Patienten (4,3%) einen pT4-Tumor. Die Prozenzrate für pT3-Tumore lag bei 75,8%. Bei 19,8% der Patienten lag ein pT0-pT2-Tumor vor. 39,6% der Präparate zeigten positive Schnittränder, und die Prozentzahl von positiven Lymphknoten lag bei 33,6% (Tabelle 10).

Tabelle 10: Histologische Daten

Variablen	Gesamtzahl
TNM-Klassifikation	
pT0-T2	23 (19.8%)
pT3	88 (75.8%)
pT4	5 (4.3%)
Positive SR	46 (39.6%)
Positive LK	39 (33.6%)
Positive SR und LK	26 (22.4%)
Positive SR oder LK	58 (50%)
SR = Schnittränder	
LK = Lymphknoten	

In dieser Kohorte zeigte die Analyse der beiden Operationsverfahren eine signifikant höhere Anzahl an positiven Schnitträndern zugunsten der minimal invasiven Prostatektomie. Dieses Ergebnis kann durch die Tatsache erklärt werden, dass RALP-Patienten bei der Diagnose signifikant mehr Gleason-Score ≥ 7 aufwiesen und damit undifferenziertere, also aggressivere Tumore zeigten. Die vergleichenden histologischen Ergebnisse sind in Tabelle 11 demonstriert.

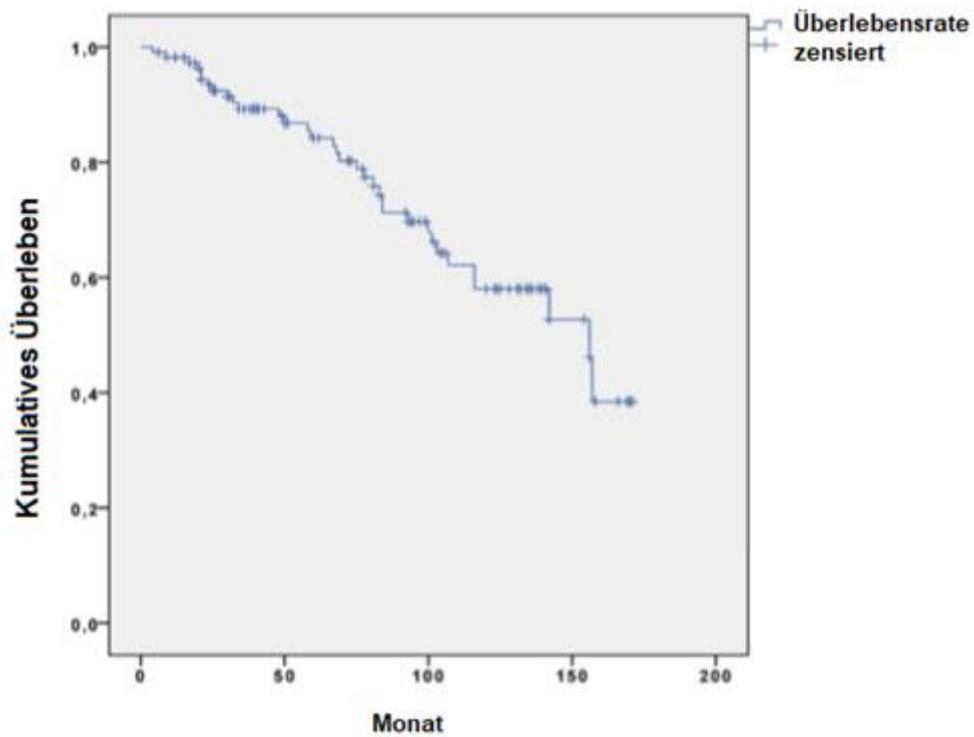
Tabelle 11: Histologische Daten für beide Operationsverfahren

Variablen	RRP n=59	RALP n=57	P-Wert
TNM-Klassifikation			
pT0-T2	11 (18.6%)	12 (21%)	0.74
pT3	46 (77.9%)	42 (73.6%)	0.59
pT4	2 (3.3%)	3 (5.2%)	0.61
Positive SR	16 (27.1%)	30 (52.6%)	0.05
Positive LK	17 (28.8%)	22 (38.5%)	0.20
Positive SR und LK	8 (13.5%)	18 (31.5%)	<0.05
Positive SR oder LK	25 (42.3%)	33 (57.8%)	0.09
SR = Schnittränder LK = Lymphknoten			

4.3.3. Überlebensdaten

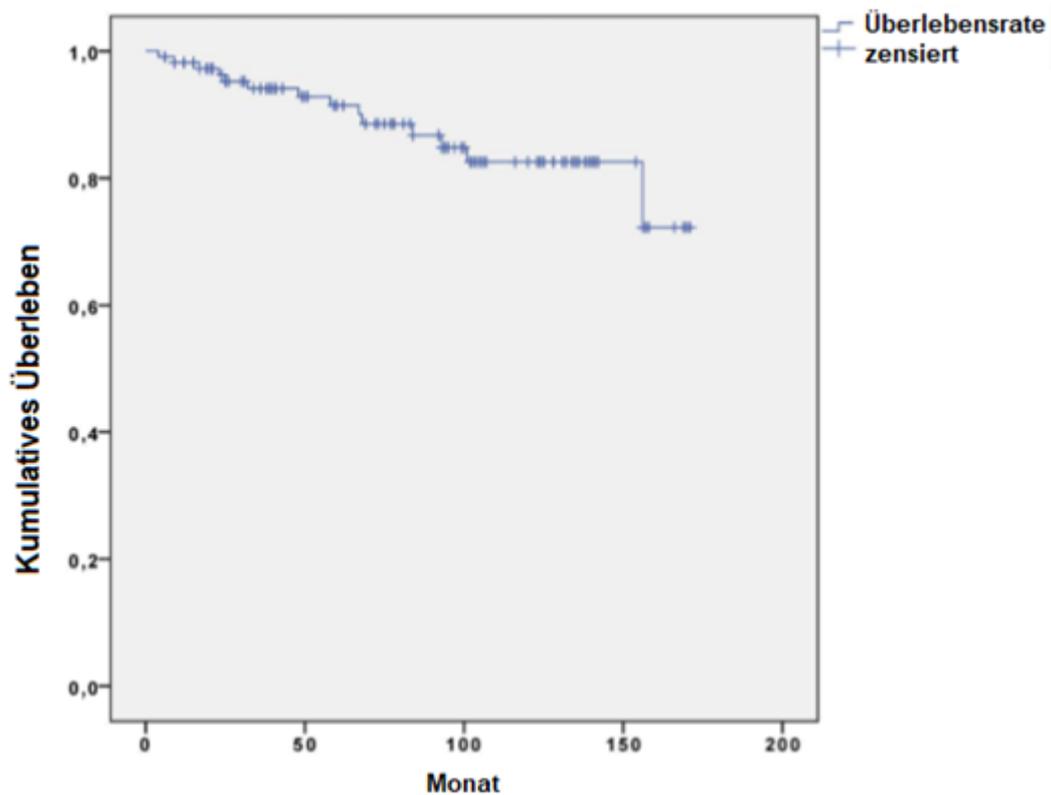
Die Follow-up-Daten von 111 Patienten liegen vor. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 75 Monaten (Interval: 9-167 Monate). Das mittlere und mediane Gesamtüberleben lag jeweils bei 124 Monaten (95% CI, 112,8-136,6) und 156 Monaten (95% CI, 118,9-193,1) (s. Abbildung 7).

Abbildung 7: Überlebenskurve



Insgesamt sind 34 Patienten verstorben, 20 davon nicht prostatakarzinombedingt. Das geschätzte Prostatakrebs-spezifische Überleben nach 150 Monaten betrug 82% (s. Abbildung 8). Das mittlere krebsspezifische Überleben wurde bisher nicht erreicht.

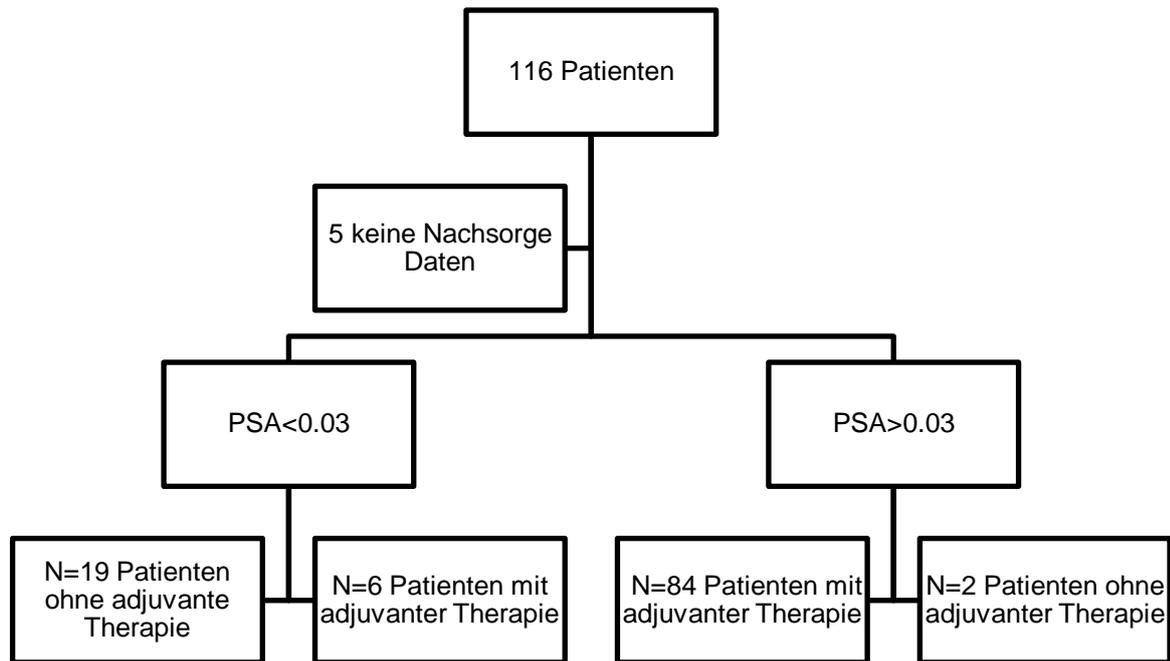
Abbildung 8: Tumorspezifische Überlebenskurve



22,5% (n=25) der Patienten wiesen postoperativ einen nicht nachweisbaren PSA-Wert (<0,03 ng/ml) auf. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten (Intervall 12-159 Monate) waren 19 Patienten (s. Abbildung 8) weiterhin rezidivfrei mit einem nicht nachweisbaren PSA.

Bei 84 Patienten wurde bei einem biochemischen Rezidiv eine adjuvante Therapie durchgeführt. Insgesamt wurde bei 32 Patienten (28,8%) eine adjuvante oder Salvage-Bestrahlungstherapie angewandt. 2 Patienten haben trotz eines Rezidivs keine weiteren Therapien erhalten. Die Nachsorgedaten sind im folgenden Flussdiagramm (Abbildung 9) illustriert.

Abbildung 9: Flussdiagramm des Langzeit-Follow-ups



5. Diskussion

5.1. Konzept der induktiven Androgendeprivationstherapie

In der vorliegenden Arbeit konnten wir erstmals zeigen, dass die induktive Androgendeprivationstherapie bei cT4-Tumoren eine radikale Prostatektomie ermöglicht.

Es ist üblich, solche Patienten mit Androgenentzug allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie zu behandeln. Das Konzept einer neoadjuvanten Hormontherapie wurde vor mehr als 25 Jahren von Voges et al. beschrieben. Diese Studie mit neoadjuvanter Androgendeprivationstherapie (ADT) vor einer radikalen Prostatektomie zeigte eine deutliche Abnahme des Prostatavolumens sowie eine Abnahme des PSA-Wertes (Voges, 1995).

Aus et al. beschreiben die Ergebnisse von 126 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen. Die Studie berichtet über die Ergebnisse von zwei Patientenkollektiven. In der ersten Gruppe wurde jeweils lediglich eine radikale Prostatektomie vorgenommen. Die zweite Gruppe erhielt vor der radikalen Prostatektomie eine dreimonatige Hormontherapie. Es zeigte sich eine Abnahme der Prozentzahl von positiven Schnitträndern nach Kombinationstherapie (Aus, 2002).

Erwähnenswert sind die Langzeitergebnisse von Schulmann et al. bei 402 Patienten mit cT2-3 Tumoren sowie von Klotz et al. bei 213 Patienten mit cT2 Tumoren. Trotz eines histopathologischen Downstaging demonstrieren die Daten keine Verbesserung des Langzeitüberlebens (Schulman, 2000; Klotz, 2003). Ähnlichen Ergebnisse publizierten Meyer et al. mit 680 Patienten und Soloway et al. mit 282 Patienten (F Meyer, 1999; Soloway M. S., 2002).

Im Unterschied zu den oben genannten Studien haben Powell et al. nicht nur Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, sondern auch Patienten mit cT4-Tumoren (2 Patienten) sowie Patienten mit positiven Lymphknoten in ihrer Studie eingeschlossen. Hier wurden von insgesamt 61 Patienten nur 55 Patienten prostatektomiert. Die Innovation in der Studie war die Tatsache, dass die Patienten mit T4-Tumoren zu diesem Zeitpunkt für eine Prostatektomie ungeeignet waren. Trotzdem lag das 5-Jahres progressionsfreie Überleben bei 70% und das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei 90% (Powell, 2002).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit lokalem Prostatakarzinom bzw. mit cT2- oder cT3-Tumoren bei der Langzeitbeobachtung von einer neoadjuvanten Hormontherapie nicht profitieren. Die Nebenwirkungen und unerwünschten Folgen einer Anti-Androgen-Therapie müssen hier ebenfalls erwähnt werden. Gleave et al. diskutiert das

mögliche pathologische understaging des Tumors. Darüber hinaus kann eine Vortherapie die Operation durch Erhöhung der periprostatichen Verwachsungen erschweren (Gleave, 2000).

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien haben wir nur die Patienten mit initial nicht operablem cT4 Prostatakarzinom eingeschlossen. Hiermit wollten wir herausfinden, ob eine induktive Androgendeprivationstherapie bei cT4-Tumoren eine radikale Prostatektomie ohne große Komplikationen ermöglicht. Nur in einem Fall mußte die Prostatektomie bei einer Tumorinvasion des gesamten Trigonums zu einer Zystoprostatovesikulektomie erweitert werden.

5.2 Histologisches Downstaging

Alle oben genannten Studien berichten über ein Downstaging unter Androgenentzugstherapie. Erwähnenswert sind noch 2 Studien aus den Jahren 2008 und 2018. Chi et al. und McKay et al. berichten über ein komplettes Downstaging unter Androgenentzugstherapie bis hin zu einem pT0-Befund in bis zu 6% (Chi, 2008; McKay, 2013) der Fälle. In unserer Kohorte konnten wir nur bei zwei Patienten (1,8%) einen pT0 Befund nach Androgenentzugstherapie nachweisen. Diese geringe Anzahl ist vermutlich auf die höhere Tumorlast vor Beginn der Behandlung zurückzuführen. Bei einem dieser Patienten trat 6 Jahre nach der Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv auf. Der zweite Patient zeigte nach 159 Monaten weiterhin keine Anzeichen eines Rezidivs. Es gibt nur spärlich vergleichbare Daten in der Literatur.

5.3. Komplikationen

In unserer Serie war die Prostatektomie nach induktiver Therapie technisch problemlos realisierbar mit einer Gesamtkomplikationsrate von 23,2%. Innerhalb von 90 Tagen nach der radikalen Prostatektomie traten keine Grad IV- oder Grad V-Komplikationen (nach Clavien-Dindo) auf. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Daten zur radikalen Prostatektomie bei primär operablem Prostatakarzinom (Novara, 2010).

Die Vergleichsdaten von Niklas et al. zeigen signifikant weniger postoperative Komplikationen nach einer roboterassistierten Prostatektomie im Vergleich zu offenen Eingriffen (26,5% vs. 42,5%; $p < 0,0001$) (Niklas, 2016).

In unserer Kohorte traten vor allem bei Patienten nach roboterassistierten Prostatektomien keine Anastomosenengen auf. Die Vergleichsstudien zwischen den beiden Operationsverfahren bei initial operablem (bis cT3-Tumoren) Prostatakarzinom berichten

über ähnliche Vorteile der robotischen Operation was diese Komplikation betrifft. Webb D.R. et al. beschreibt in einer Vergleichsstudie von 200 prostatektomierten Patienten 9% Blasenhalssengen nur in der retropubischen Prostatektomie-Gruppe (Webb, 2009). In ähnlicher Weise zeigte eine Arbeit aus England mit 17299 Patienten, dass Männer bei denen eine roboterassistierte Prostatektomie durchgeführt wurde, seltener Harntraktkomplikationen (10,5%) oder Strikturkomplikationen (3,3%) hatten als Männer nach laparoskopischer Prostatektomie (15,8% Harntraktkomplikationen oder 5,7% Strikturen) oder offene retropubischer Prostatektomie (19,1% Harntraktkomplikationen oder 6,9% Strikturen) (Sujenthiran, 2018).

Allerdings ist die Operationsdauer bei roboterassistierten Prostatektomien deutlich länger ($p < 0,01$). Eine kumulative Analyse der retropubischen, laparoskopischen und roboterassistierten radikalen Prostatektomie von Ficarra et al. zeigt, dass eine retropubische radikale Prostatektomie mit einer kürzeren Operationszeit verbunden ist (Ficarra, 2009). Ähnliche Ergebnisse zeigt die Arbeit von Haese et. al mit 10790 Patienten (Haese, 2019). In unserem Kollektiv lag die mittlere Operationsdauer bei roboterassistierten Prostatektomien bei 174 Minuten und bei 137 Minuten bei retropubischen Prostatektomien. Dies könnte durch die Lernkurve nach Einführung der Robotertechnik erklärt werden. Im Rahmen der letzten 10 roboterassistierten Prostatektomien konnte dieser Parameter auf 143 Minuten reduziert werden.

5.4. Überlebensdaten

In der vorliegenden Arbeit wollten wir eruieren, ob ein klinisches T4-Prostatakarzinom unter einer Therapiekombination aus induktiver Androgendeprivationstherapie und konsekutiver Prostatektomie operabel wird und in der Folge heilbar ist. Unsere statistische Analyse ergab ein mittleres Gesamtüberleben von über 10 Jahren. Tewari et al. vergleichen das Gesamtüberleben für verschiedene therapeutische Strategien bei organbegrenztem high-risk Prostatakarzinom: Die mittlere Überlebenszeit lag in der konservativen Therapiegruppe mit alleiniger Androgendeprivationstherapie bei 5,2 Jahren, in der Gruppe mit Strahlentherapie bei 6,7 Jahren und in der radikalen Prostatektomie-Gruppe bei 9,7 Jahren (Tewari, 2004).

Unsere Ergebnisse zeigen ein längeres Überleben im Vergleich zu Patienten mit Androgendeprivationstherapie als Monotherapie oder alleiniger Strahlentherapie.

Etwa 45% der Patienten mit einem high-risk Prostatakarzinom leiden 5 Jahre nach dem chirurgischen Vorgehen an einem biochemischen Rezidiv (Briganti A. K., 2015.). Bei unserer retrospektiven Arbeit können wir leider das biochemische Rezidiv als einheitlichen Endpunkt für alle Patienten bei inhomogener adjuvanter/salvage Androgenentzugstherapie nicht

bewerten. Die Analysen zeigten, dass bei 81% der Patienten nach radikaler Prostatektomie eine adjuvante Therapie vorgenommen wurde. Nach medianem follow-up von 75 Monaten entwickelten 22,5% der Patienten kein biochemisches Rezidiv. Knapp 20% (n=19) unserer Patientenkohorte haben eine komplette Rekonvaleszenz erreicht, d.h., der PSA-Wert liegt unter der Nachweisgrenze bzw. es war keinerlei postoperative Therapie notwendig. Auch wenn der Prozentsatz der komplett geheilten Patienten gering ist, so ist auch die Prozentzahl der tumorbedingten Todesfälle niedrig. Die Prostatakrebs-bedingten Todesfälle traten nach mehr als 12 Jahren mit einer Häufigkeit von weniger als 15% (n=14) auf. Dies zeigt, dass bei diesem Patientenkollektiv die radikale Prostatektomie in der Regel nicht mehr kurativ ist. Allerdings ist die Resektion des Primärtumors der wichtigste Therapieschritt einer danach zumeist multimodalen Therapie. Eine zunehmende Anzahl von Studien deutet auf ein besseres Überleben und eine Verzögerung des metastasierten Fortschreitens bei Prostatakrebspatienten durch Entfernung des Primärtumors hin (Culp, 2014; Bhindi, 2017). Die retrospektiven Analysen von oligometastasierten Patienten stellen den Benefit einer lokalen Therapie heraus. In diesen Patientenpopulationen scheint die lokale Behandlung des primären Tumors mit einem Gesamtüberlebensvorteil verbunden zu sein (Gandaglia, 2017; Seisen, 2018).

Erwähnenswert sind auch die prospektiven Studien zur Therapie des Primärtumors bei Patienten mit Knochenmetastasen. Die STAMPEDE Studie berichtet über die Ergebnisse der Strahlentherapie des Primärtumors bei neu diagnostiziertem metastasiertem Prostatakarzinom. Die Auswertung von Boeve et al. bei Patienten mit mehr als 5 Knochenmetastasen zeigte kein Vorteil der Radiohormontherapie gegenüber der Hormontherapie allein (Boevé, 2019). Auch wenn die Phase-III-Ergebnisse keine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen, haben die Patienten mit geringeren Metastasenlast nach einer lokalen Therapie ein signifikant verbessertes Überleben (Parker, 2018). Diese Daten unterstützen auch den Ansatz unserer Arbeit, dass bei ausgewählten Patienten die Behandlung, beziehungsweise die Entfernung des Primärtumors angestrebt werden sollte.

5.5. Evidenzbasierte Therapie des cT4-Prostatakarzinoms

Wie schon erwähnt liegen nicht ausreichend Daten über eine operativ kurative Behandlung von cT4 Prostatakarzinomen vor. Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Ranasinghe et al. (Ranasinghe, 2020) umfasst daher nur 8 retrospektive Studien zur lokalen Therapie von cT4-Tumoren. Allerdings enthalten nicht alle Studien reine cT4-, sondern auch cT3-Tumoren. Darüber hinaus bewerten die Studien nicht nur die Infiltration des Rektums, sondern auch die Infiltration des Blasenhalses und der Beckenwand als cT4-Tumoren. Alle 8 Studien regen

eine lokale Therapie als Teil der multimodalen Therapie zum Überlebensvorteil für Patienten mit cT4-Tumoren an.

5.6. Aktuelle Studien

Eines der wichtigsten Ereignisse in der Prostatakrebstherapie im letzten Jahrzehnt war die Einführung neuer Wirkstoffe wie Abirateronacetat, Enzalutamid und Apalutamid bei einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Das kastrationsresistente Prostatakarzinom wird definiert durch einen konsekutiven PSA-Anstieg nach primärer Hormontherapie trotz im Kastrationsbereich liegendem Testosteronserumspiegel. Die Fragestellung von neuen Studien ist, ob eine primäre Therapie mit neuen Wirkstoffen zu besseren Überlebensdaten führt.

In einer der aktuellsten Patientenserien wurde die Durchführbarkeit der radikalen Prostatektomie nach induktiver Androgenentzugstherapie mit Enzalutamid bei ungünstigen intermediate- und high-risk Patienten beschrieben. In dieser prospektiven Studie inkludierten die Autoren auch 2 Patienten mit initialem cT4-Tumor.

Bei beiden Patienten war nach 6-monatiger Therapie mit Enzalutamid, einem Androgenrezeptorblocker der 2. Generation, eine Prostatektomie möglich (VanderWeele, 2018).

Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Ergebnisse durch andere Wirkstoffkombinationen verbessert werden können, wie zum Beispiel durch eine induktive Chemohormontherapie oder eine hormonelle Vorbehandlung mit Medikamenten neuester Generation. Efstathiou et al. verglichen zwei Therapiekombinationen, LHRH-Agonist mit oder ohne Abirateronacetat vor einer Prostatektomie. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kombination von LHRH-Agonisten mit Abirateronacetat zu einer signifikanten Tumorreduktion führte, was auch mit einem verbesserten biochemisch rezidivfreien Überleben bei einer Nachbeobachtungszeit von ≥ 4 Jahren korrelierte (Efstathiou, 2019). Eine aktuelle Studie berichtet über die Ergebnisse von prostatektomierten Patienten mit oder ohne neoadjuvante Chemohormontherapie. Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zeigte keinen Unterschied im biochemischen progressionsfreien Überleben nach 3 Jahren. Eine neoadjuvante Chemohormontherapie in Kombination mit einer Prostatektomie führte jedoch zu einem besseren Gesamtüberleben und einem längeren metastasenfrem Überleben im Vergleich zur Prostatektomie allein. Allerdings müssen die onkologisch positiven Ergebnisse der neoadjuvanten Chemotherapie gegen die Toxizität abgewogen werden (Eastham, 2020).

Die derzeit wichtigste Phase 3 Studie auf diesem Gebiet ist die PROTEUS-Studie. Sie untersucht eine neoadjuvante Therapie mit Apalutamid vor der Prostatektomie bei intermediate- und high-risk Patienten. In dieser internationalen multizentrischen Studie erhalten Patienten Apalutamid mit LHRH-Analoga oder Placebo mit LHRH-Analoga vor einer radikalen Prostatektomie.

5.7. Limitationen

Die Hauptlimitation der Arbeit ist die retrospektive Datenerhebung. Die Patienten wurden aus unserer Prostatektomie-Datenbank selektiert. Demgemäß ist die Anzahl der Patienten, die nach induktiver Hormontherapie keine Prostatektomie erhalten haben, unbekannt. Nach unserem besten Wissen kann jedoch eine Therapieresistenz oder Tumorprogress unter induktiver Hormontherapie als äußerst selten angesehen werden.

Des Weiteren gab es kein standardisiertes Protokoll für die induktive Androgendeprivationstherapie. Die Patienten haben LHRH-Analoga oder nichtsteroidale Antiandrogene als Monotherapie oder Kombinationstherapie erhalten. Der Grund dafür war, dass nicht alle Patienten initial bei der Diagnose und Einleitung der Therapie im Universitätsklinikum des Saarlandes vorstellig waren, sondern auch beim niedergelassenen Urologen. Allerdings sind alle drei Therapieansätze, LHRH-Analoga, nichtsteroidale Antiandrogene und die Kombination von beiden auf ihre Effektivität als Therapie des Prostatakarzinoms getestet worden und gelten als effektiv.

Die Therapiedauer ist ebenfalls nicht einheitlich.

Der andere kontroverse Punkt der Arbeit ist die Bewertung der Inoperabilität durch sonographische und digitalrektale Untersuchungen. Es wurden keine weiteren Untersuchungen wie eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie durchgeführt, was auch dazu führt, dass nicht bei allen Patienten Fernmetastasen sicher ausgeschlossen wurden.

5.8. Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass bei Patienten mit organüberschreitendem Tumor und initialer Rektuminfiltration nach einer induktiven Androgendeprivationstherapie eine radikale Prostatektomie durchgeführt werden kann. Die hormonelle Vorbehandlung sollte unter PSA-Kontrollen erfolgen. Der optimale Zeitpunkt für den operativen Eingriff ist das Erreichen des PSA-Nadir. Zu diesem Zeitpunkt ist eine Operation mit einer geringen Komplikationsrate möglich.

Unsere Langzeitergebnisse (ein mittleres Gesamtüberleben von über 10 Jahren) zeigen die Ergebnisse unserer Patienten als vergleichbar mit den Daten von high-risk Patienten mit organbegrenztem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie allein. Diese Ergebnisse sind deutlich positiver als alle bekannten Ergebnisse unter palliativer Mono-Hormontherapie oder alleiniger Strahlentherapie. In Anbetracht dessen, dass all diese Patienten initial als inoperabel gegolten haben, ist eine komplette Remission von 16% ein erfolgversprechender Anreiz für weitere prospektive Studien. Die angewandten Strategien könnten zu einer weiteren prognostischen Verbesserung des lokal fortgeschrittenen und vielleicht sogar oligometastatischen Prostatakrebses führen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abdollah, F., Gandaglia, G., Suardi, N., Capitanio, U., Salonia, A., Nini, A., Moschini, M., Sun, M., Karakiewicz, P.I., Shariat, S.F., Montorsi, F. (2015) More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *European Urology* 67:212-219.
2. Alivizatos, G., Skolarikos, A. (2005) Incontinence and erectile dysfunction following radical prostatectomy: a review. *The Scientific World Journal* 5:747-758.
3. Allan, C., Ilic D (2016) Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review. *Urologia internationalis* 96:373-378.
4. Arcangeli, G., Fowler, J., Gomellini, S., Arcangeli, S., Saracino, B., Petrongari, M.G., Benassi, M. and Strigari, L. (2011) Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 79:1013-1021.
5. Ash, D., Flynn, A., Battermann, J., de Reijke, T., Lavagnini, P., Blank, L. (2000) ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 57:315.
6. 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 international* 90:561-566.
6. Bauman, G., Rumble, R.B., Chen, J., Loblaw, A., Warde, P. et al. (2012) Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clinical Oncology* 24:461-473.
7. Beckendorf, V., Guérif, S., Le Prisé, E., Cosset, J.M., Lefloch, O., Chauvet, B., Salem, N., Chapet, O., Bourdin, S., Bachaud, J.M., Maingon, P. (2004) The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 60:1056-1065.
8. Bhindi, B., Rangel, L.J., Mason, R.J., Gettman, M.T., Frank, I., Kwon, E.D., Tollefson, M.K., Thompson, R.H., Boorjian, S.A., Karnes, R.J. (2017) Impact of radical prostatectomy on long-term oncologic outcomes in a matched cohort of men with pathological node positive prostate cancer managed by castration. *The Journal of urology* 198:86-91.
9. Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Filén, F., Ruutu, M., Garmo, H., Busch, C., Nordling, S., Häggman, M., Andersson, S.O., Bratell, S., Spångberg, A. (2008) Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 100:1144-1154.
10. Boevé, L. M., Hulshof, M.C., Vis, A.N., Zwinderman, A.H., Twisk, J.W., Witjes, W.P., Delaere, K.P., van Moorselaar, R.J.A., Verhagen, P.C., van Andel, G. (2019) Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial. *European Urology* 75:410-418.

11. Bolla, M., Maingon, P., Carrie, C., Villa, S., Kitsios, P., Poortmans, P.M., Sundar, S., van der Steen-Banasik, E.M., Armstrong, J., Bosset, J.F., Herrera, F.G. (2016) Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate-and high-risk localized prostate cancer: results of EORTC trial 22991. *Journal of Clinical Oncology* 34:1748-1756.
12. Brenner, D. J., Curtis, R.E., Hall, E.J., Ron, E. (2000) Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 88:398-406.
13. Briganti, A., Larcher, A., Abdollah, F., Capitanio, U., Gallina, A., Suardi, N., Bianchi, M., Sun, M., Freschi, M., Salonia, A., Karakiewicz, P.I. (2012) Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *European urology* 61:480-487.
14. Briganti, A., Karnes, R.J., Gandaglia, G., Spahn, M., Gontero, P., Tosco, L., Kneitz, B., Chun, F.K., Zaffuto, E., Sun, M., Graefen, M. (2015) Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 33:163-167.
15. Bul, M., Zhu, X., Valdagni, R., Pickles, T., Kakehi, Y., Rannikko, A., Bjartell, A., Van Der Schoot, D.K., Cornel, E.B., Conti, G.N., Boeve, E.R. (2013) Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *European urology* 63:597-603.
16. Carvalhal, G. F., Smith, D.S., Mager, D.E., Ramos, C., Catalona, W.J. (1999) Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *The Journal of urology* 161: 835-836.
17. Catalona, W. J., Richie, J.P., Ahmann, F.R., Hudson, M.L.A., Scardino, P.T., Flanigan, R.C., Dekernion, J.B., Ratliff, T.L., Kavoussi, L.R., Dalkin, B.L., Waters, W.B. (1994) Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The journal of urology* 151:1283-1290.
18. Cheung, M. R., Tucker, S.L., Dong, L., De Crevoisier, R., Lee, A.K., Frank, S., Kudchadker, R.J., Thames, H., Mohan, R., Kuban, D. (2007) Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 67:1059-1065.
19. Chi, K. N., Chin, J.L., Winquist, E., Klotz, L., Saad, F., Gleave, M.E. (2008) Multicenter phase II study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer. *The Journal of urology* 180:565-570.
20. Culp, S. H., Schellhammer, P.F., Williams, M.B. (2014) Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *European Urology* 65:1058-1066.
21. D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Schnall, M., Tomaszewski, J.E., Wein, A. (1997) Combined modality staging of prostate carcinoma and its utility in predicting pathologic stage and postoperative prostate specific antigen failure. *Urology* 49:23-30.

22. D'Amico, A. V., Chen, M.H., Renshaw, A.A., Loffredo, M., Kantoff, P.W. (2008) Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama* 299:289-295.
23. Dell'Oglio, P., Mottrie, A., Mazzone, E. (2020) Robot-assisted radical prostatectomy vs. open radical prostatectomy: latest evidences on perioperative, functional and oncological outcomes. *Current opinion in urology* 30:73-78.
24. Dell'Oglio, P., Abdollah, F., Suardi, N., Gallina, A., Cucchiara, V., Vizziello, D., Zaffuto, E., Cantiello, F., Damiano, R., Shariat, S., Montorsi, F. (2014) External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *Journal of endourology* 28:416-423.
25. Deutsche Krebsgesellschaft, D. K. (2019) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Berlin.
26. Dindo, D., Demartines, N., Clavien, P.A. (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery* 240:205.
27. Eastham, J. A., Heller, G., Halabi, S., Monk III, J.P., Beltran, H., Gleave, M., Evans, C.P., Clinton, S.K., Szmulewitz, R.Z., Coleman, J., Hillman, D.W. (2020) Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localize. *Journal of Clinical Oncology* 38:3042-3050.
28. Efstathiou, E. J. (2019) Clinical and biological characterisation of localised high-risk prostate cancer: Results of a randomised preoperative study of a luteinising hormone-releasing hormone agonist with or without abiraterone acetate plus prednisone. *European urology*, 418-424.
29. Epstein, J. I., Zelefsky, M.J., Sjoberg, D.D., Nelson, J.B., Egevad, L., Magi-Galluzzi, C., Vickers, A.J., Parwani, A.V., Reuter, V.E., Fine, S.W., Eastham, J.A. (2016) A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European Urology* 69:428.
30. European Association of Urology (2019) Guidelines on Prostate Cancer
31. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* 136:359-E386.
32. Ficarra, V., Novara, G., Fracalanza, S., D'Elia, C., Secco, S., Iafrate, M., Cavalleri, S., Artibani, W. (2009) A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. *BJU international* 104:534-539.
33. Fossati, N., Willemse, P.P.M., Van den Broeck, T., van den Bergh, R.C., Yuan, C.Y., Briers, E., Bellmunt, J., Bolla, M., Cornford, P., De Santis, M., MacPepple, E. (2017) The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *European Urology* 72:84-109.

34. Gandaglia, G., Fossati, N., Stabile, A., Bandini, M., Rigatti, P., Montorsi, F., Briganti, A. (2017) Radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up. *European Urology* 72:289-292.
35. Giovannucci, E., Liu, Y., Platz, E.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C. (2007) Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *International journal of cancer* 121:1571-1578.
36. Gleave, M. E., La Bianca, S., Goldenberg, S.L. (2000) Neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy: promises and pitfalls. *Prostate Cancer & Prostatic Diseases*. *Prostate Cancer & Prostatic Diseases* 3:3.
37. Godtman, R. A., Holmberg, E., Khatami, A., Pihl, C.G., Stranne, J., Hugosson, J. (2016) Long-term results of active surveillance in the Göteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial. *European urology* 70:760-766.
38. Haese, A., Knipper, S., Isbarn, H., Heinzer, H., Tilki, D., Salomon, G., Michl, U., Steuber, T., Budäus, L., Maurer, T., Tennstedt, P. (2019) A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU international* 123:1031-1040.
39. Hamdy, F. D., Donovan, J.L., Lane, J., Mason, M., Metcalfe, C., Holding, P., Davis, M., Peters, T.J., Turner, E.L., Martin, R.M., Oxley, J. (2016) 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. Hamdy, Freddie C., Jenny L. Donovan, J. Lane, Malcolm Mason, Chris Metcalfe, Peter Holding, Michael Davis et al. "10-year outcomes after monitN *Engl J Med* 375:1415-1424.
40. Hanna, S. A., Pimentel, L. (2017) Brachytherapy guideline in prostate cancer (high and low dose rate). *Revista da Associação Médica Brasileira* 63:293-298.
41. Huang, Y., Li, Z.Z., Huang, Y.L., Song, H.J., Wang, Y.J. (2018) Value of free/total prostate-specific antigen (F/T PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. *Medicine* 97
42. Ilic, D., Evans, S.M., Allan, C.A., Jung, J.H., Murphy, D., Frydenberg, M. (2018) Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU international* 121:845-853.
43. Jeong, S. J., Kim, H.J., Kim, J.H., Oh, J.J., Lee, S.C., Jeong, C.W., Yoon, C.Y., Hong, S.K., Byun, S.S. , Lee, S.E. (2012) Urinary continence after radical prostatectomy: predictive factors of recovery after 1 year of surgery. *International Journal of Urology* 19:1091-1098.
44. Kawachi, M. H., Bahnson, R.R., Barry, M., Carroll, P.R., Carter, H.B., Catalona, W.J., Epstein, J.I., Etzioni, R.B., Hemstreet, G.P., Howe, R.J., Kopin, J.D. (2007) Prostate cancer early detection. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 5:714-736.
45. Kim, J.W., Kim, D.K., Ahn, H.K., Jung, H.D., Lee, J.Y., Cho, K.S. (2019) Effect of Bladder Neck Preservation on Long-Term Urinary Continence after Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine* 8:2068.

46. Klotz, L., Goldenberg, S.L., Jewett, M.A.S., Fradet, Y., Nam, R., Barkin, J., Chin, J., Chatterjee, S., CANADIAN URO-ONCOLOGY GROUP (2003) Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *The Journal of urology* 170:791-794.
47. Mandel, P., Kriegmair, M.C., Bogdan, K., Boehm, K., Budäus, L., Graefen, M., Huland, H., Tilki, D. (2017) Association between lymph node counts and oncological outcomes in lymph node positive prostate cancer. *European Urology* 3:248-255.
48. McKay, R. R., Choueiri, T.K., Taplin, M.E. (2013) Rationale for and review of neoadjuvant therapy prior to radical prostatectomy for patients with high-risk prostate cancer. *Drugs* 73:1417-1430.
49. Meyer, F., Moore, L., Bairati, I., LaCombe, L., Tetu, B., Fradet, Y. (1999) Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy and risk of prostate specific antigen failure. *The Journal of urology* 162:2024-2028.
50. Niklas, C., Saar, M., Berg, B., Steiner, K., Janssen, M., Siemer, S., Stöckle, M., Ohlmann, C.H., (2016) da Vinci and open radical prostatectomy: comparison of clinical outcomes and analysis of insurance costs. *Urologia internationalis* 96:287-294.
51. Novara, G., Ficarra, V., D'Elia, C., Secco, S., Cavalleri, S., Artibani, W., (2010) Prospective evaluation with standardised criteria for postoperative complications after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *European Urology* 57:363-370.
52. Parker, C.C., James, N.D., Brawley, C.D., Clarke, N.W., Hoyle, A.P., Ali, A., Ritchie, A.W., Attard, G., Chowdhury, S., Cross, W., Dearnaley, D.P., (2018) Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 392:2353-2366.
53. Pollack, A., Zagars, G.K., (1997) External beam radiotherapy dose response of prostate cancer . *International journal of radiation oncology, biology, physics* 39:1011-1018.
54. Powell, I. J., Tangen, C.M., Miller, G.J., Lowe, B.A., Haas, G., Carroll, P.R., Osswald, M.B., devere White, R., Thompson, I.M. and Crawford, E.D. (2002) Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year followup, Phase II Southwest Oncology Group Study 9109. *The Journal of urology* 168:2016-2019.
55. Preisser, F., Marchioni, M., Nazzani, S., Bandini, M., Tian, Z., Pompe, R.S., Montorsi, F., Saad, F., Abdollah, F., Steuber, T., Heinzer, H. (2019) The impact of lymph node metastases burden at radical prostatectomy. *European urology focus* 5:399-406.
56. Ranasinghe, W. K., Reichard, C.A., Bathala, T., Chapin, B.F. (2020) Management of cT4 prostate cancer. *European urology focus* 6:221-226.
57. Richie, J. P., Catalona, W.J., Ahmann, F.R., M'Liss, A.H., Scardino, P.T., Flanigan, R.C., Dekernion, J.B., Ratliff, T.L., Kavoussi, L.R., Dalkin, B.L., Waters, W.B. (1993) Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 42:365-374.

58. Rocco, F., Carmignani, L., Acquati, P., Gadda, F., Dell'Orto, P., Rocco, B., Bozzini, G., Gazzano, G., Morabito, A. (2006) Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *The Journal of urology* 175:2201-2206.
59. Schmelz, H. U., Sparwasser, C., Weidner, W. (2006) *Facharztwissen Urologie, Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
60. 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 urology* 38:706-713.
61. Seisen, T., Vetterlein, M.W., Karabon, P., Jindal, T., Sood, A., Nocera, L., Nguyen, P.L., Choueiri, T.K., Trinh, Q.D., Menon, M., Abdollah, F. (2018) Efficacy of local treatment in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease at initial diagnosis. *European Urology* 73:452-461.
62. Skwarchuk, M. W., Jackson, A., Zelefsky, M.J., Venkatraman, E.S., Cowen, D.M., Levegrün, S., Burman, C.M., Fuks, Z., Leibel, S.A., Ling, C.C. (2000) Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose–response. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 47:103-113.
63. Soloway, M., Pareek, K., Sharifi, R., Wajzman, Z., McLEOD, D.A.V.I.D., Wood, D.P., Puras-Baez, A. et al. (2002) Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *The Journal of urology* 167:112-116.
64. Sooriakumaran, P., Pini, G., Nyberg, T., Derogar, M., Carlsson, S., Stranne, J., Bjartell, A., Hugosson, J., Steineck, G., Wiklund, P.N. (2018) Erectile function and oncologic outcomes following open retropubic and robot-assisted radical prostatectomy: results from the laparoscopic prostatectomy robot open trial. *European urology* 73:618-627.
65. Sujenthiran, A., Nossiter, J., Parry, M., Charman, S.C., Aggarwal, A., Payne, H., Dasgupta, P., Clarke, N.W., van der Meulen, J., Cathcart, P. (2018) National cohort study comparing severe medium-term urinary complications after robot-assisted vs laparoscopic vs retropubic open radical prostatectomy. *BJU international* 121:445-452.
66. Sundi, D., Wang, V.M., Pierorazio, P.M., Han, M., Bivalacqua, T.J., Ball, M.W., Antonarakis, E.S., Partin, A.W., Schaeffer, E.M., Ross, A.E. (2014) Very-high-risk localized prostate cancer: definition and outcomes. *Prostate cancer and prostatic diseases* 17:57-63.
67. Taplin, M., Balk, S. P. (2004) Androgen receptor: a key molecule in the progression of prostate cancer to hormone independence. *Journal of cellular biochemistry* 91:483-490.
68. Tewari, A., Johnson, C.C., Divine, G., Crawford, E.D., Gamito, E.J., Demers, R., Menon, M. (2004) Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *The Journal of urology* 171:1513-1519.

69. Theissen, L. , Preisser, F., Wenzel, M., Humke, C., Roos, F.C., Kluth, L.A., Becker, A., Banek, S., Bodelle, B., Köllermann, J., Chun, F.K. (2019) Very early continence after radical prostatectomy and its influencing factors. *Frontiers in surgery* 6:60.
70. van Hove, A. , Savoie, P.H., Maurin, C., Brunelle, S., Gravis, G., Salem, N., Walz, J. (2014) Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World journal of urology* 32: 847-858.
71. VanderWeele, D. J., Turkbey, B., Karzai, F., Harmon, S., Sowalsky, A.G., Ye, H., Wilkinson, S., Chun, G., Gold, S., Pinto, P.A., Choyke, P.L. (2018) Neoadjuvant enzalutamide and androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer: Early results from a feasibility trial. 94.
72. Vasarainen, H., Lokman, U., Ruutu, M., Taari, K., Rannikko, A. (2012) Prostate cancer active surveillance and health-related quality of life: results of the Finnish arm of the prospective trial. *BJU international* 109:1614-1619.
73. Vickers, A. J., Savage, C., O'Brien, M.F., Lilja, H. (2009) Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 27:398.
74. Voges, G. E., Mottrie, A.M., Fichtner, J., Mappes, C., Störkel, S., Stöckle, M., Hohenfellner, R. (1995) Maximum Androgen Deprivation prior to Radical Retropubic Prostatectomy in Patients with Stage T (3) Adenocarcinoma of theT (3) Adenocarcinoma of the Prostate. *European urology* 28:209-214.
75. Wallis, C. J., Mahar, A.L., Choo, R., Herschorn, S., Kodama, R.T., Shah, P.S., Danjoux, C., Narod, S.A., Nam, R.K. (2016) Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 851.
76. Webb, D. R., Sethi, K., Gee, K. (2009) An analysis of the causes of bladder neck contracture after open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU international* 103:957-963.
77. Wojcieszek, P., Bialas, B. (2012) Prostate cancer brachytherapy: guidelines overview. *Journal of contemporary brachytherapy* 4:116.
78. Yamamoto, S., Kawakami, S., Yonese, J., Fujii, Y., Urakami, S., Kitsukawa, S., Masuda, H., Ishikawa, Y., Kozuka, T., Oguchi, M., Kohno, A. (2014) Long-term oncological outcome in men with T3 prostate cancer: radical prostatectomy versus external-beam radiation therapy at a single institution. *International journal of clinical oncology* 19:1085-1091.

7. Publikationen/Dank

Publikationen

Hajili T, Ohlmann CH, Linxweiler J, Niklas C, Janssen M, Siemer S, Stoeckle M, Saar M. Radical prostatectomy in T4 prostate cancer after inductive androgen deprivation: Results of a single-institution series with long-term follow up. BJU international.

Vorträge

März 2019, European Association of Urology, Inductive androgen deprivation and radical prostatectomy in T4 prostate cancer: Consecutive assessment of perioperative outcomes and long-term follow up

Mai 2016, American Urological Association, Neoadjuvant androgen deprivation in primarily inoperable prostate cancer: consecutive assessment of peri- and postoperative outcomes

September 2015, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Neoadjuvante Androgendeprivation beim primär inoperablen Prostatakarzinom mit anschließender Prostatektomie: peri- und postoperative Komplikationen einer konsekutiven Patientenserie

Mai 2015, 56. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie, Neoadjuvante Androgendeprivation beim primär inoperablen Prostatakarzinom: peri- und postoperative Verlauf einer konsekutiven Patientenserie

Dank

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Michael Stöckle, der mir diese, für ihn besonders wichtige Arbeit, anvertraut und supervidiert hat. Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Prof. Dr. med. Matthias Saar, ohne dessen Input, Anleitung und Geduld diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Für die sprachliche Korrektur bedanke ich mich bei Frau Ingrid Schmitz, Herrn Michael Schmitz und ihrer Tochter Frau Dr. med. Jessica Maytham, sowie Frau Dr. med. Katerina Cascetta und Christina Trede-Lorenzen.

Zuletzt möchte ich meiner Familie für ihre Unterstützung danken.

Die Arbeit ist meinen Großeltern gewidmet, die mich auf meinem Lebensweg unterstützt und motiviert haben.

8. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 17.02.2022

Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Stöckle

Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer