

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG- EPPENDORF**

Martini-Klinik am UKE GmbH

Direktor  
Prof. Dr. Markus Graefen

## **Die nervenschonende Operationstechnik und nicht der Erhalt des neurovaskulären Bündels bei der radikalen Prostatektomie ist ausschlaggebend für den Erhalt der Langzeitkontinenz**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lena-Mira Feldmeier  
aus Münster

Hamburg 2021

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.01.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Margit Fisch**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Derya Tilki**

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>1. Arbeitshypothese und Fragestellung</b> .....                                      | 5  |
| <b>2. Einleitung</b> .....  | 6  |
| 2.1. Epidemiologie .....  | 6  |
| 2.2. Ätiologie und Risikofaktoren.....  | 7  |
| <b>2.3. Anatomie</b> .....  | 8  |
| 2.4. Diagnostik des Prostatakarzinoms .....   | 14 |
| <b>2.4.1. Früherkennung</b> .....   | 14 |
| <b>2.4.2. Primärdiagnose</b> .....  | 15 |
| <b>2.4.2.1. Digital Rektale Untersuchung</b> .....                                      | 15 |
| <b>2.4.2.2. Transrektale Ultraschalluntersuchung</b> .....                              | 15 |
| <b>2.4.2.3. Prostataspezifisches Antigen</b> .....                                      | 16 |
| <b>2.4.2.4. Prostata-Magnetresonanz-Tomographie</b> .....                               | 17 |
| <b>2.4.2.5. Real-Time-Ultraschall-Elastographie</b> .....                               | 17 |
| <b>2.4.2.6. Stanzbiopsie der Prostata</b> .....   | 17 |
| 2.5. Pathologie des Prostatakarzinoms.....  | 18 |
| <b>2.5.1. Histologisches Grading</b> .....  | 18 |
| <b>2.5.2. TNM-Klassifikation der Union Internationale contre le cancer (UICC)</b> ..... | 19 |
| <b>2.5.3. Resektionsränder</b> .....  | 20 |
| <b>2.5.4. Risikoklassifizierung nach D'Amico</b> .....                                  | 21 |
| 2.6. Therapie der Prostatakarzinoms .....   | 22 |
| <b>2.6.1. Konservative Therapiemöglichkeiten</b> .....                                  | 22 |
| <b>2.6.1.1. Active Surveillance</b> .....   | 22 |
| <b>2.6.1.2. Watchful Waiting</b> .....  | 23 |
| <b>2.6.1.3. Strahlentherapie</b> .....  | 23 |
| <b>2.6.1.4. Hormontherapie</b> .....  | 24 |
| <b>2.6.1.5. Chemotherapie</b> .....   | 26 |
| <b>2.6.2. Operative Therapiemöglichkeiten</b> .....                                     | 26 |
| <b>2.6.2.1. Die offene Prostatektomie</b> .....   | 27 |
| <b>2.6.2.2. Laparoskopische Prostatektomie</b> .....                                    | 28 |
| <b>2.6.2.3. Pelvine Lymphadenektomie</b> .....  | 29 |
| <b>2.6.2.4. Nervenerhaltende Operationstechnik</b> .....                                | 29 |
| <b>2.6.2.5. Intraoperativer Schnellschnitt (Neurosafe)</b> .....                        | 30 |

|  |    |
|--|----|
| <b>2.6.2.6. Die Standard-Technik der offenen nervenschonenden radikalen Prostatektomie - Anleitung</b> ..... | 31 |
| <b>2.6.2.7 Nachsorge</b> .....   | 34 |
| <b>3. Patienten und Methoden</b> .....   | 34 |
| 3.1 Patientengruppe .....  | 34 |
| 3.2 Statistik .....  | 35 |
| <b>4. Ergebnisse</b> .....   | 35 |
| 4.1 Klinische und pathologische Merkmale .....   | 35 |
| 4.2. Kontinenzraten .....  | 37 |
| <b>5. Diskussion</b> .....   | 40 |
| 5.1 Schlussfolgerung .....   | 43 |
| <b>6. Zusammenfassung/ Summary</b> .....   | 43 |
| <b>7. Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | 45 |
| <b>8. Literaturverzeichnis</b> .....   | 47 |
| <b>9. Danksagung</b> .....   | 56 |
| <b>10. Curriculum Vitae</b> .....  | 57 |
| <b>11. Eidesstattliche Erklärung</b> .....   | 59 |

## 1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Die genauen Auswirkungen des Erhalts der neurovaskulären Bündel (NVB) während der radikalen Prostatektomie (RP) auf die Kontinenz werden bis heute kontrovers diskutiert. Die RP gilt u.a. als Therapie der ersten Wahl bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (PCa) und wird auch für lokal fortgeschrittene PCa als eine der zentralen Optionen angesehen. Gleichzeitig birgt sie ein bedeutendes Risiko für Harninkontinenz und erektile Dysfunktion (Mandel et al. 2015). Während der positive Effekt des Erhalts der NVB im Zuge der RP auf die erektile Funktion in Studien belegt werden konnte, bleibt ihr Einfluss auf die Kontinenz jedoch weiter umstritten. Tatsächlich ist bis heute unbekannt, ob die NVB zur neuronalen Versorgung des Harnröhrensphinkters beitragen (Murphy and Costello 2013). 2014 erfolgte durch Reeves et al. eine Übersichtsarbeit der vorhandenen Studien über den Einfluss des Erhalts der NVB auf die Kontinenz nach RP. Sie führten eine Meta-Analyse mit Daten von 13749 Patienten aus insgesamt 27 Studien durch (Reeves et al. 2015). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die sich einer nervenschonenden (NS) RP unterzogen, verbesserte frühe Harnkontinenzraten (bis zu 6 Monate postoperativ) hatten, im Vergleich mit Patienten, die sich einer nicht nervenschonenden (NNS) RP unterzogen. Ein signifikanter Unterschied bzgl. der Langzeitkontinenzrate konnte in beiden Patientengruppen nicht aufgezeigt werden. Auch die Kollegen Steineck et al. berichten über die starke Korrelation zwischen dem Grad der NVB-Erhaltung und der Harninkontinenz ein Jahr nach der Operation (Steineck et al. 2015). Auch hier konnte in beiden Patientengruppen kein Unterschied bzgl. der Langzeitkontinenzrate aufgedeckt werden. Dies führte zu der Vermutung, dass der Unterschied in den Kontinenzraten auf die unterschiedlichen chirurgischen Techniken der NSRP gegenüber der NNSRP zurückzuführen sein könnte (Reeves et al. 2015). Insbesondere die akribische apikale Dissektion im Zusammenhang mit der nervenschonenden RP-Technik könnte hierbei für das verbesserte Kontinenzergebnis in dieser Patientengruppe verantwortlich sein (Narayan et al. 1995). Um dieser Vermutung nachzugehen mussten die Kontinenzraten bei Patienten mit und ohne Erhalt der NVB verglichen werden, die sich ansonsten dem gleichen chirurgischen Vorgehen unterzogen. Diese Möglichkeit besteht, seit in der Martini-Klinik die neurovaskuläre strukturnahe Gefrierschnittuntersuchung (NeuroSAFE) eingeführt wurde und die Mehrzahl der RPs mit einem nervenschonenden Zugang mit sekundärer Resektion der NVB bei positivem Gefrierschnitt durchgeführt wird (Schlomm et al. 2012).

Die vorliegende Arbeit untersucht individuelle, klinische und chirurgische Parameter von Patienten, die sich von Januar 2002 bis Oktober 2014 in der Martini-Klinik einer RP mit akribischer apikaler Dissektion im Zusammenhang mit der NSRP-Technik mit und ohne Erhalt der NVB unterzogen, unter der Hypothese, dass der Unterschied in den Kontinenzraten auf die unterschiedlichen chirurgischen Techniken der NSRP- gegenüber der nicht NNS-RP zurückzuführen sein könnte. Die

Ergebnisse der Untersuchung wurden im April 2016 im European Urology publiziert.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Epidemiologie**

Das PCa ist weltweit mit 15% der neu aufgetretenen Krebserkrankungen nach dem Bronchialkarzinom (16,7%) die zweithäufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes. Es ist für 6,6% der weltweiten krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit an fünfter Stelle hinter Bronchialkarzinom (23,6 % der krebsbedingten Todesfälle), hepatozellulärem Karzinom (11,2%), Magenkarzinom (10,1%) und den kolorektalen Karzinomen (8,0%) (Ferlay et al. 2015).

In Deutschland werden jährlich etwa 60000 (Stand 2014) Neuerkrankungen erfasst, welches einem Anteil von 25,4% an allen registrierten Krebserkrankungen bei Männern in der Bundesrepublik Deutschland entspricht. Das PCa steht in Deutschland mit 11,3% an zweiter Stelle der tödlich endenden Tumorerkrankungen und mit 3,1% an sechster Stelle aller Todesursachen (Robert-Koch-Institut et al. 2019). Die Inzidenz der PCas unterliegt weltweit großen Schwankungen mit Unterschieden im Bereich des 25-fachen. Die weltweit höchste Inzidenz von 185,4 Erkrankten pro 100 000 kommt unter der afroamerikanischen, männlichen Population in den USA vor (Haas et al. 2008). In Deutschland hat sich die Inzidenz von 1970 bis zum Jahr 2014 verfünffacht (Robert-Koch-Institut et al. 2019). Sie steigt mit zunehmendem Alter und liegt der Wert in Deutschland für die 50-54-Jährigen bei ca. 50 pro 100 000 Einwohner, erreicht er bei den 70-74-Jährigen knapp 730 pro 100 000 Einwohner (Kaatsch et al. 2015). Zu beachten ist hierbei jedoch, dass insbesondere der Anteil früherer Krebsstadien ansteigt, andererseits das Alter bei Erstdiagnose sinkt. Z.B. lag in den Jahren 2011 und 2012 das mediane Erkrankungsalter bei 71 Jahren. 2014 liegt es bei 69 Jahren (Robert-Koch-Institut et al. 2019). Die Mortalitätsraten hingegen unterliegen weltweit geringeren Schwankungen (im Bereich des 10-fachen). In Ländern mit einem großen Bevölkerungsanteil afrikanischer Abstammung liegt sie alters-standardisiert bei bis zu 29 Todesfällen pro 100 000 Einwohner, in Süd-Zentralasien hingegen bei 2,9 Todesfällen pro 100 000 Einwohner (Ferlay et al. 2015). In Deutschland sterben pro Jahr etwa 12 000 Patienten an den Folgen eines PCas und somit absolut betrachtet fast doppelt so viele wie vor 40 Jahren (Robert-Koch-Institut et al. 2019). Die Diskrepanz zwischen Inzidenz und Mortalität sieht das Robert Koch Institut (RKI) in engem Zusammenhang mit der verbesserten Diagnostik, insbesondere der verstärkten Durchführung der Prostataspezifischen Antigen (PSA)-Bestimmung, dies vor allem in den Industrieländern. Auch wenn ca. 40% in der westlichen Hemisphäre das Risiko tragen einmal in ihrem Leben ein PCa zu entwickeln, versterben nur 3% daran (Bott et al. 2003). Das relative 5-Jahres-Überleben ist mit 89% eine der höchsten Raten unter allen Krebsarten. Etwa zwei Drittel der Tumore werden in einem frühen Stadium (UICC I/II) diagnostiziert (Robert-Koch-Institut et al. 2019). Hieraus folgt, dass der Großteil der an Prostatakrebs erkrankten Patienten nicht etwa an den Folgen dieser malignen Erkrankung verstirbt, sondern an zusätzlich bestehenden, insbesondere kardiovaskulären Er-

krankungen (Albertsen, Hanley, and Fine 2005). Abschließend sei zu sagen, dass aufgrund der demografischen Entwicklung mit der stetig steigenden Lebenserwartung in Deutschland zu erwarten ist, dass sowohl Inzidenz als auch Prävalenz weiter zunehmen werden.

## **2.2. Ätiologie und Risikofaktoren**

Die Ursachen für die Entstehung eines PCas sind weiterhin im Wesentlichen unbekannt. Es liegt allerdings eine Vielzahl von Studien zu verschiedenen Risikofaktoren vor. Dabei zeigt sich, dass allen voran das Alter als gesicherter Risikofaktor zu nennen ist. Das Risiko an diesem Tumor zu erkranken liegt, basierend auf den Daten des RKI, bei einem 35-Jährigen  $< 0,1\%$  (1/4300) und steigt bei einem Alter von 75 Jahren auf 5,4% (1/19) an (Robert-Koch-Institut et al. 2019). Das PCa wird daher oft als eine Erkrankung des älteren Mannes bezeichnet. Bei einer positiven Familienanamnese konnte gezeigt werden, dass Verwandte eines PCa-Erkrankten ein bis zu 2,5-fach höheres Risiko als die Normalbevölkerung haben, selbst an einem PCa zu erkranken. Dieses relative Risiko stieg insbesondere mit niedrigerem Alter der betroffenen Familienmitgliedern und näherer Verwandtschaft sowie mit der Häufigkeit der Erkrankung in der direkten Verwandtschaft (Johns and Houlston 2003). Mit zu bedenken ist, dass sich dies zum einen durch genetische Faktoren, zum anderen aber auch durch ähnliche Lebensumstände erklären lässt (Hemminki, Rawal, and Bermejo 2005). Wie bereits im Zusammenhang mit der Inzidenz erwähnt, spielt die ethnische Herkunft ebenso eine wichtige Rolle. Es ist klar, dass der Zugang zu Früherkennung und Behandlung entscheidende Einflussfaktoren für die Prostatakrebsraten darstellen. Doch selbst unter geografisch unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen mit ähnlichem Zugang zur Versorgung (z.B. in Ländern mit niedrigem und mittlerem Durchschnittseinkommen) haben Männer afrikanischer Abstammung höhere Prostatakrebsraten und schlechtere Prognosen. Daten des nationalen U.S. Krebsinstituts ‚National Cancer Institute‘ (NCI) zeigten das Männer mit afro-amerikanischer Abstammung ein um 2,4-fach höheres relatives Risiko haben an PCa zu erkranken als weiße Gleichaltrige (Edwards et al. 2005). Nur teilweise scheint dies auf einen genetischen Hintergrund zurückführbar zu sein. Zahlreiche genetische Allele wurden aus familienbasierten Studien, Studien zur Assoziation von Kandidatengenen und genomweiten Assoziationsstudien identifiziert, die mit dem Entstehen eines PCa in Verbindung gebracht werden konnten (Rebbeck 2018). Eine dieser Studien konnte darstellen, dass gerade diese Allele mit höherer Frequenz im Genom afrikanisch-stämmiger Menschen vorkommt (Freedman et al. 2006). Zudem scheinen exogene Faktoren wie Ernährung, sozioökonomische Verhältnisse, sexuelle Aktivität oder auch Alkoholkonsum Einfluss zu haben. Breslow et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass sich die Risiken bei einer Migration u.U. an das dortige Risiko anpassen. Allerdings konnte eine genaue Assoziation mit einer bestimmten Änderung des Lebenswandels bisher noch nicht ausreichend nachgewiesen werden (Breslow et al. 1977). Die zurzeit gängige Theorie zur Entstehung des PCas unterscheidet eine nicht- von einer androgensensitiven Phase. In der nicht-androgensensitiven Phase spielen lokal entzündliche Prozesse im Sinne von Geschlechtskrankheiten und der

Prostatitis eine Rolle. Durch infektionsbedingte Entstehung von O<sub>2</sub>-Radikalen sowie Karzinogenen entsteht eine proliferative entzündliche Atrophie. Durch zusätzliche epigenetische Inaktivierung von bestimmten Genen entwickelt sich eine prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN), was die androgensensitive Phase darstellt. Hieraus resultiert, dass Männer mit chronischen Infektionen der Geschlechtssteile ein erhöhtes Risiko haben, ein PCa zu entwickeln (Leitzmann and Rohrmann 2012). Präventive Effekte sind eine gesunde Lebensweise, im Sinne einer allgemeinen Krebsprävention. Eine konkrete Empfehlung bezüglich eines Lifestyle-Wechsel z.B. bzgl. der Ernährungsgewohnheiten kann jedoch aktuell aufgrund fehlender Evidenz derzeit nicht gegeben werden (Richman et al. 2011). Die Prävention durch Gabe von Vitamin E und Selen konnte in der SELECT-Studie (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) widerlegt werden (Lippman et al. 2009). Eine wirksame Chemoprävention mit 5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmern (wie z.B. Finasterid) konnte zwar nachgewiesen werden (Hamilton and Freedland 2011), ist aber in Deutschland nicht zugelassen, da keine Daten zur Senkung der Mortalität bei hohem Nebenwirkungsprofil vorliegen.

### **2.3. Anatomie**

Die Prostata (Vorsteherdrüse) zählt zusammen mit Hoden, Nebenhoden, Samenleiter, Bläschendrüse und Bulbourethraldrüsen zu den männlichen Geschlechtsorganen und bildet mit ihnen eine funktionelle Einheit. Sie ist ein unpaares, exokrines Drüsenorgan beim Mann und hat eine Größe von ca. 4x3x2 cm und wiegt durchschnittlich 20g. Sie besteht aus einem lobus dexter und sinister, welche ventral der Urethra durch den Isthmus prostatae und dorsal der Urethra durch einen lobus medius verbunden sind. Die enthaltenden ca. 50 tubuloalveolären Drüsen produzieren ein leicht saures (pH 6,4) Sekret, welches sie über 15-20 ductuli prostatici seitlich des Colliculus seminalis in die Urethra im pars prostatica abgeben. Ca. 30% des Ejakulats bestehen aus dem Prostatasekret und haben damit nach dem durch die Bläschendrüse produziertem Anteil den größten Volumenanteil am Ejakulat. Das Sekret enthält zahlreiche Proteasen, insbesondere die saure Phosphatase und das Spermin, das für die aktive Beweglichkeit der Spermien verantwortlich ist und das Ejakulat verflüssigt. Die Prostata ist von einer kapselartigen Struktur umgeben, bei der es sich um eine Schicht aus fibromuskulären Faszikeln, hauptsächlich glatter Muskulatur, als untrennbarer Bestandteil des Prostatostroma handelt (Abb.1). Mehrere Gefäße und Nerven durchdringen die Prostatokapsel am seitlichen Anteil der Prostata. Am Apex verschmilzt das Prostatostroma mit den Muskelfasern des Harnschließmuskels und an der Basis mit den glatten Muskelfasern des Blasendetrusors. Ventral ist die proximale Prostata von Muskelfasern bedeckt, die vom äußeren Blasenlängsmuskel ausgehen und sich über die Drüse erstrecken. Diese Fasern bilden eine Detrusorschürze (Abb.1). Die pubovesikalen/ puboprostaticen Bänder (PV/PPL) sind paarige Faserbänder, die von der viszeralen endopelvinen Faszia ausgehen. Sie setzen im distalen Drittel der posterioren Oberfläche des Schambeins neben und anterior des Harnröhrenschließmuskels an (Abb. 2). Wegen ihrer zugrundeliegenden Befestigung an



der ventralen Prostata werden sie offiziell als puboprostatiche Bänder bezeichnet. Die PV/PPLs stabilisieren die Prostata, die Harnröhre und die Blase am Schambein und werden als wichtiger Teil des "suspensorischen Systems" des Kontinenzmechanismus angesehen. Ebenfalls ventral werden Prostata und der Harnröhrenschließmuskel durch den oft auch als dorsaler Venenkomplex oder Santorini-Plexus bezeichneten Gefäßkomplex abgedeckt, der das Blut der Penisvenen zusammen mit den Harnröhren- und seitlichen Beckenvenen ableitet. Er enthält oft kleine Arterien, die aus der Arteria vesicalis inferior entspringen. Daher ist der dorsale Venenkomplex im Wesentlichen ein dorsaler Gefäßkomplex (DVC; Abb.1, Abb.2). Distal der Prostataspitze ist der DVC vom Harnröhrenschließmuskel durch die Schließmuskelfaszie getrennt. Am Apex kann die DVC durch die PV/PPLs in mediale und laterale Komponenten gespalten werden. Die DVC verläuft dann auf der ventralen Seite der Prostata nach cephalad zur Blase mit variablen Anastomosen zu Blase und lateralen Prostatavenen. Ventral wird die DVC von Fortsätzen der viszeralen endopelvinen Faszie und der Detrusorschürze bedeckt. Am prostatourethralen Übergang befindet sich eine avaskuläre Ebene zwischen der Prostata und der DVC, die einen Orientierungspunkt für die Kontrolle der DVC bildet. Bei Annäherung an den prostatourethralen Übergang findet man inkonstante, stützende Faserbänder (Müller'sche ischioprostatiche Bänder, Walsh'sche Säulen), die sich in die vordere Schicht des gestreiften Urethralen-Sphinkters einfügen. Ebenfalls auffindbar sind hier akzessorische oder aberrante Pudendarterien, die posterior zum Schambein verlaufen und schließlich in den Penishügel eintreten. Im Gegensatz zu den kleinen Arterien innerhalb der DVC, entspringen sie von den Arteria iliaca interna oder externa oder den Arteria obturatoria. Sie sind bei 4-75% aller Männer vorhanden und versorgen die Schwellkörper unilateral oder bilateral mit arteriellem Blut, gegebenenfalls sind sie allein für die arterielle Blutversorgung der Schwellkörper verantwortlich. Es werden zwei Formen unterschieden:

Laterale akzessorische oder abweichende pudendale Arterien, die entlang des faszialen Sehnenbogens des Beckens in der Rinne zwischen Blase, Prostata und Beckenseitenwand verlaufen, und apikale akzessorische Pudendarterien, welche sich inferior und lateral zu den PV/PPLs, in der Nähe des anterolateralen Aspekts der Prostataspitze befinden. Trotz umfangreicher Forschung auf dem Gebiet der Prostataanatomie ist die genaue Anatomie der Faszien, die die Prostata umgeben, weiterhin nicht abschließend bekannt. Die parietale endopelvine Faszie schließt die Faszie des M. levator ani ein und die viszerale Komponente bedeckt die Beckenorgane einschließlich Prostata, Blase und Rektum. Ventral der Drüse ist sie mit dem anterioren fibromuskulären Stroma der Prostata verschmolzen (Abb.1, Abb.2). Entlang der Beckenseitenwand (lateralen von Prostata und Blase) verschmelzen die parietalen und die viszeralen Anteile der endopelvinen Faszie. Diese Verschmelzung ist als fasziale Verdichtung oft als weißliche Linie erkennbar und wird als faszialer Sehnenbogen des Beckens bezeichnet. Er erstreckt sich von den PV/PPLs bis zum Sitzbeinhöcker. Während der Operation kann der Zugang

zur lateralen Prostata durch eine Inzision der endopelvinen Faszie entweder medial oder lateral zu dieser Fusion erfolgen.

Die Faszie an der äußeren Oberfläche der Prostata wird von Autoren verschieden bezeichnet. Bezeichnungen wie ‚laterale Beckenfaszie‘, ‚periprostatische Faszie (PPF)‘, ‚parapelvische Faszie‘ und ‚prostatische Faszie‘ sind in der Literatur zu finden. Sie ist lateral in mehreren Schichten über der Prostata angeordnet und besteht sowohl aus kollagenen als auch aus adipösen Gewebeelementen. Die PPF, die die Prostata bedecken, können nun je nach Lage in drei Grundelemente unterteilt werden (Abb.1, Abb.2).

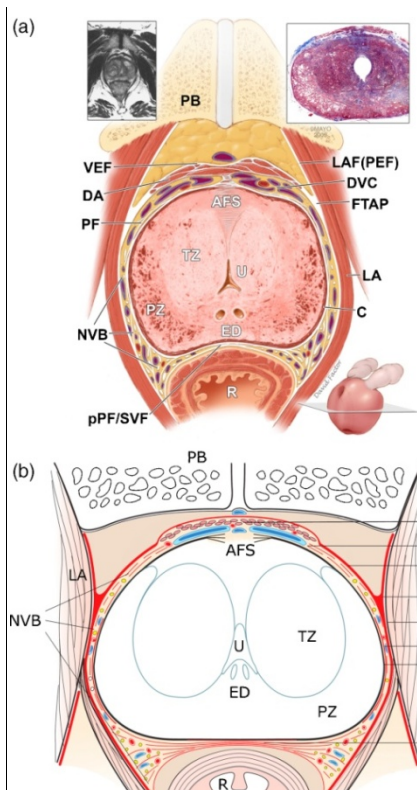


Abb. 1: Axial section of prostate and periprostatic fascias at midprostate: (a) anatomic (b) schematic. (Walz et al. 2010)

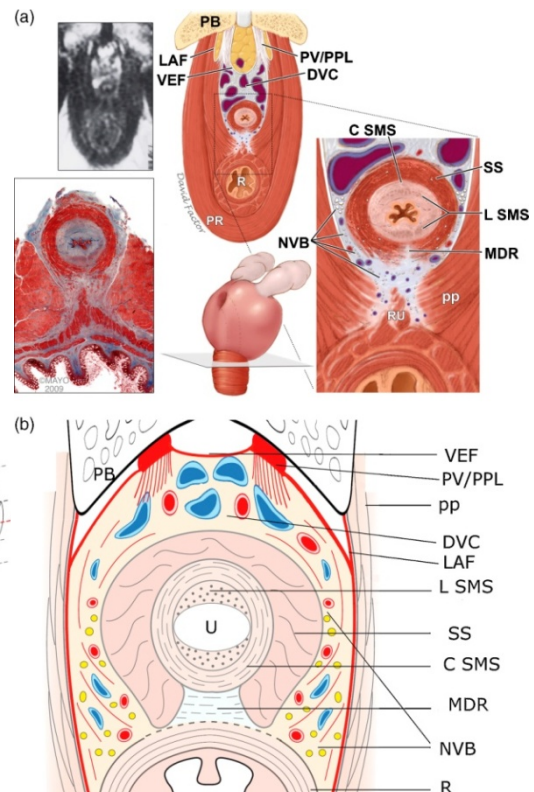


Abb.2: Axial section of sphincteric urethra: (a) anatomic (b) schemati (Walz et al. 2010)

AFS = anterior fibromuscular stroma; C = capsule of prostate; DA = detrusor apron; DVC = dorsal vascular complex; ED = ejaculatory ducts; FTAP = fascial tendinous arch of pelvis; LA = levator ani muscle; LAF = levator ani fascia; NVB = neurovascular bundle; PB = pubic bone; PEF = parietal endopelvic fascia; PF = prostatic fascia; pPF/SVF = posterior prostatic fascia/seminal vesicles fascia (Denonvilliers' fascia); PZ = peripheral zone; R = rectum; TZ = transition zone; U = urethra; VEF = visceral endopelvic fascia.

Die anteriore PPF, als viszerale endopelvine Faszie, ist mit der vorderen Oberfläche der Prostata von etwa der 10-Uhr- bis 11-Uhr-Position bis zur 1-Uhr- bis 2-Uhr-Position assoziiert, wo sie die Detrusorschürze und den dorsalen Gefäßkomplex bedeckt und in der Mittellinie mit dem anterioren fibromuskulären Stroma der Prostata verwachsen ist (Abb.1). Bezüglich der lateralen PPF gilt, wenn die endo-

pelvine Faszie lateral des faszialen Sehnenbogens des Beckens eröffnet und der Musculus levator ani nach lateral abgelenkt ist, ist die äußerste Faszien-schicht auf der lateralen Oberfläche der Prostata die Faszie levator ani (LAF). Darüber hinaus gibt es in den meisten Fällen auch eine innere, oft, aber nicht immer mehrschichtige Faszie, die die Prostatakapsel bedeckt und als Prostatafaszie (PF) bezeichnet wird. Diese beiden Schichten (LAF und PF) stellen für den Operateur die PPF dar. Diese Faszien-schichten erstrecken sich auf der anterolateralen Prostata von der anterioren Oberfläche der Prostata nach posterior oder dorsal, um das neurovas-kuläre Bündel (NVB) zu umarmen oder zu treffen, wobei die äußere LAF lateral zum NVB verläuft, um schließlich zur pararektalen Faszie zu werden, die das Rek-tum vom Levator ani trennt. Die innere PF geht medial zur NVB über, um die da-runter liegende Prostatakapsel zu bedecken. Die Beziehung zwischen der Prosta-takapsel und dem lateralen PF kann interindividuell unterschiedlich sein. Zum ei-nen haftet sie nicht an der Prostata-"Kapsel" an und das NVB kann hier nicht als eigenständige Struktur im Raum aus lockerem Binde- und Fettgewebe (Areolargewebe) identifiziert werden, sondern ist über die laterale Prostataoberflä-che verteilt. Zum anderen kann die LAF mit der Prostatakapsel verschmolzen sein, und es ist kein areoläres Gewebe zwischen den Schichten zu sehen. Die hintere Oberfläche der Prostata und der Samenblasen sind eng mit einer durchgehenden Schicht der posterioren Prostatafaszie (pPF) und der Samenblasenfaszie (SVF) bedeckt, die auch als Fascia rectoprostatica, Septum rectovesicale, prostato-seminal Vesikularfaszie und ubiquitär als Denonvilliers-Faszie bezeich-net werden (Abb.1). Der cephaladische Ursprung des pPF/SVF befindet sich anterior des kaudalen Endpunkts des peritonealen Cul-de-Sac (rektovesikaler Beutel). Die pPF/SVF erstreckt sich dann nach distal zum Apex der Prostata und endet am prostatourethralen Übergang in einer Endplatte in Kontinuität mit der zentralen Perinealsehne. Die pPF/SVF ist sehr häufig mit der Prostatakapsel in der Mitte der hinteren Prostataoberfläche verschmolzen. Zur posterolateralen Sei-te der Prostata hin hat die pPF/SVF keine signifikante Adhäsion zur Prostatakap-sel und der Raum zwischen der pPF/SVF und der Kapsel wird wieder von areolärem Gewebe und der NVB ausgefüllt.

Auch bzgl. der Beziehung zwischen den PF und dem NVB gibt es umfangreiche anatomische Forschung. Die einfache Ansicht, das NVB als strikt zwischen der Prostatakapsel und entweder der LAF oder der pPF/SVF liegt und keine Nerven-fasern lateral der LAF oder dorsal der pPF/SVF aufzufinden sind, wurde in Frage gestellt. Neuere Studien beschreiben, dass die pPF/SVF praktisch in die NVB übergeht oder sich an ihrem seitlichen Rand in einen vorderen und einen hinteren Flügel aufspaltet, die um die NVB herumgehen und sie so dreieckig mit der LAF verbinden (Abb.1). Der Begriff "neurovaskuläres-Bündel" beschreibt die untrenn-bare verwobene Vaskulation und Innervation. Die Vaskularisation erfolgt variabel arteriell über eigene Äste aus der Arteria vesicalis inferior und der Arteria rectalis media, die der Arteria iliaca interna entspringen. Der venöse Abfluss erfolgt über den Plexus venosus prostaticus in die Venae vesicales, die in die Vena iliaca in-terna münden. Aufgrund einer Anastomose zwischen diesem Plexus und dem

Plexus venosus vertebralis kann es über den hämatogenen Weg zu einer Metastasierung in die Wirbelsäule kommen. Der größte Teil der Lymphe fließt über z.T. vorgeschaltete Lymphknotengruppen zu den Nodi lymphoidei iliaci interni, externi und sacrales ab.

Beim Mann ist der Plexus hypogastricus inferior oder Plexus pelvicus für die Mechanismen der Erektion, der Ejakulation und der Harnkontinenz verantwortlich. Er enthält sympathische Fasern, die vom Nervus hypogastricus abstammen und hauptsächlich von Ganglien von T11-L2 ausgehen und für die Ejakulation verantwortlich sind. Der Plexus pelvicus enthält auch parasympathische Fasern (einschließlich nervi erigentes), die hauptsächlich von den pelvinen und sakralen splanchnischen Nerven stammen und von den ventralen Rami von S2-4 ausgehen. In den Corpora cavernosa sind diese Nerven hauptsächlich für die Vasodilatation und den Anstieg des arteriellen Blutflusses während der Erektion verantwortlich. Das dichte Nervengeflecht des Plexus pelvicus liegt innerhalb einer fibrös-fettigen, flachen, rechteckigen, sagittal orientierten Platte zwischen Blase und Rektum. Die für den Urogenitaltrakt bestimmten Äste verlaufen in kaudaler Richtung lateral der Blase und des Blasenhalses. Im vorderen Teil des Beckenplexus verlaufen Fasern, die für die Blase, die Prostata, die Samenblasen und die Vasa deferentia bestimmt sind, und im unteren Teil verlaufen die Schwellennerven, die für die Erektionsfunktion verantwortlich sind. Fasern des Plexus pelvicus umgeben käfigartig den seitlichen Aspekt des Blasenhalses, die proximale Prostata und die Samenblasen, während sich an den rein vorderen Oberflächen dieser Organe relativ wenige Nervenfasern befinden. Viele dieser Nervenfasern sind mikroskopisch klein und können während der Operation nicht identifiziert werden. Chirurgische Techniken mit hoher optischer Vergrößerung erlauben jedoch eine bessere Identifizierung dieser Strukturen während der radikalen Prostatektomie. Ihre Funktion ist höchstwahrscheinlich die direkte Innervation dieser Organe, obwohl die explizite Funktion noch nicht eindeutig identifiziert wurde (Walz et al. 2010). Costello et al. stellten fest, dass Äste, die als kavernöse Nerven bezeichnet werden und für den Harnschließmuskel bestimmt sind, hauptsächlich posterior im Plexus pelvicus liegen. Diese Nerven befinden sich posterolateral zu den Samenblasen und verlaufen sehr nahe an deren Spitzen. Von hier aus setzen sich die kavernösen Nerven und der Plexus pelvicus in kaudaler Richtung fort und wurden nur 0-7 mm lateral der Prostatastielchen gefunden. Das Bündel selbst enthält nicht nur Nervenfasern, die die Corpora cavernosa innervieren, sondern auch Fasern, die die Prostata und den Harnröhrensphinkter innervieren. Von der Prostatabasis bis zum Apex liefern die Gefäße der NVB mehrere endständige Äste zur Prostata, die die Kapsel durchdringen und die NVB an diese anbinden. Trotz erheblicher Variation der neuralen Anatomie lateral der Prostata kann die Verteilung der Nerven bis zur 2-Uhr- und 10-Uhr-Position auf der lateralen Prostata bestätigt und auch in der 6-Uhr-Position der posterioren Oberfläche der Prostata festgelegt werden. Die anterior in der NVB verlaufenden Fasern innervieren hauptsächlich den Levator ani und die Prostata. Die mehr posteromedial gelegenen Fasern innervieren hauptsächlich die Corpora cavernosa. Diese funktionelle Organisation der

NVB ist nicht absolut und Variationen sind möglich. Ebenfalls gibt es Hinweise, dass alle Nerven unabhängig von ihrer Lokalisation auf der Prostataoberfläche an der erektilen Funktion beteiligt sind (Costello, Brooks, and Cole 2004). Die explizite Funktion spezifischer Nerven lateral der Prostata bleibt jedoch umstritten. In der apikalen Region befindet sich der NVB sehr nahe am Harnröhrenschließmuskel und der Prostataspitze weitere Fasern der NVB finden sich posterolateral und lateral der Urethra bis zur 2-Uhr- und 10-Uhr-Position. Die NVB durchzieht schließlich den Beckenboden anterolateral und posterolateral der Urethra, um die Schwellkörper zu innervieren.

Die fasziale und neurale Anatomie der Prostata ist für die RP von besonderem Interesse, wobei speziell die Faszien wichtige chirurgische Dissektionsebenen darstellen. Je nachdem, welche Dissektionsebene bei der Operation gewählt wird, sind verschiedene technische Varianten möglich. Der innerste Muskel der Beckenbodenmuskulatur vom vorderen Becken ist der M. levator ani. Seine anteromediale Komponente in der Nähe des Schließmuskels der Harnröhre wird dort auch als M. puboperinealis bezeichnet (Abb.1, Abb.2). Diese Verdickung des Levator ani besteht aus zwei bandförmigen Muskeln, die vom Schambein ausgehen, den prostatourethralen Übergang auf jeder Seite flankieren und dorsal der Harnröhre und anterior des anorektalen Übergangs am Dammkörper ansetzen (Abb.2). Die willkürliche Kontraktion des Musculus puboperinealis und des Musculus puborectalis zieht die Harnröhre nach vorne und nach oben, was zu einem Verschluss der Harnröhre und zum Abbruch des Harnstrahls führt. Diese Muskeln, die bei der apikalen und urethralen Dissektion sowie bei der vesikourethralen Anastomose gefährdet sind, sind sehr wahrscheinlich für den aktiven Schnellstopp-Mechanismus während der Miktion verantwortlich und spielen somit eine wichtige Rolle bei der aktiven Aufrechterhaltung der Kontinenz.

Zwischen dem anorektalen Übergang und dem Dammkörper befindet sich distal zum Harnröhrenschließmuskelkomplex der Musculus rectourethralis (Abb.2). Zwischen dem hinteren Blasenhalss und der Insertion der Samenblasen und den Ampullen der Vasa deferentia liegt der M. vesicoprostaticus. Er liegt direkt unter der Blasenschleimhaut und kann als das posteriore Gegenstück der ventralen Detrusorschürze angesehen. Eine weiter posterior gelegene Gewebsschicht steht in Kontinuität mit der Blasenadventitia. Der äußere Harnröhrenschließmuskelkomplex, distal der Prostataspitze, steht in enger Beziehung mit dem Musculus puboperinealis, ist aber unabhängig vom Beckenboden (Abb.2). Er wird von autonomen Ästen des Plexus pelvici innerviert, die zum Teil mit dem NVB verlaufen und zum Teil von Ästen des N. pudendus abstammen. Diese Fasern treten posterolateral von beiden Seiten in den Harnröhrenschließmuskel ein, hauptsächlich in der 5-Uhr- und 7-Uhr-Position sowie in der 3-Uhr- und 9-Uhr-Position. Der hintere Aspekt des Harnröhrenschließmuskels und der Prostata-Apex liegen nahe an der vorderen Oberfläche des Rektums (Abb.2). Der Urethra-Schließmuskel selbst besteht aus zwei verschiedenen Muskeltypen. Die äußere Muskelschicht wird zumeist als Rhabdosphinkter bezeichnet. Es wurde festgestellt, dass die Muskelfasern überwiegend vom langsam zuckenden Typ sind, was auf eine pas-

sive Funktion bei der Harnkontrolle im Vergleich zum schnell zuckenden Musculus puboperinealis hindeutet. Der Sphinkter inseriert am Apex und an der vorderen Oberfläche der Prostata. Sein hinterer Umfang wird von der sehnigen medianen dorsalen Raphe unterbrochen, die im kaudalen Teil des Sphinkters mit der zentralen Perinealsehne und im cephaladischen Teil mit dem pPF/SVF verbunden ist. Diese mediane dorsale Raphe und das angrenzende Gewebe können als Drehpunkte für die Kontraktion des Sphinkters angesehen werden und führen zusammen mit der Kontraktion des Musculus puboperinealis zu einem Doppelschlingenmechanismus für den Verschluss der Harnröhre. Die innere Muskelschicht des Harnröhrenschließmuskels umgibt die Harnröhre vollständig und besteht aus glatten Muskelfasern für die sphinkterische Aktivität (Walz et al. 2010).

Histologisch werden nach Mc Neal fünf Zonen unterschieden: eine periphere, eine zentrale, eine anteriore, eine Transitionszone und eine periurethrale Mantelzone (Abb.1). Die periphere Zone umgibt dorsolateral und kaudal die zentrale Zone und bildet mit ca. 70% den größten Organanteil. Die zentrale Zone stellt den zweitgrößten Teil mit ca. 25% und befindet sich als Keil zwischen ductus ejaculatorii und der Urethra. Hier befindet sich der Ductus ejaculatorii des ductus deferens und der Utriculus prostaticus. Die restlichen 5 % stellen die periurethrale, die Transitions- und die anteriore Zone dar. Die periurethrale Zone ist eine schmale manschettenartige urethraeigenen Drüsenausgangszone um die Harnröhre herum. Die Transitionszone ist eine paarige Übergangszone seitlich der proximalen Urethra, zwischen Periurethral- und Peripherzone. Zuletzt gibt es noch die schmale, drüsenfreie anteriore Zone ventral der Urethra (Welsch et al. 2018).

## **2.4. Diagnostik des Prostatakarzinoms**

### **2.4.1. Früherkennung**

Die Früherkennung hat das Ziel, organbegrenzte aggressive Tumore bei asymptomatischen Männern, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine Lebenserwartung von noch mindestens zehn Jahren haben, zu erkennen (bei erhöhtem Risiko kann die Grenze der Lebenserwartung um fünf Jahre vorgezogen werden). Das in Deutschland gesetzliche Früherkennungsangebot beinhaltet eine jährliche Abfrage von Beschwerden sowie die Tastuntersuchung der Prostata (Digital rektale Untersuchung; DRU) und der Lymphknoten. Der PSA-Test hingegen ist keine Leistung der gesetzlichen Krankenkasse, wird aber oft als ‚Individuelle Gesundheitsleistung‘ angeboten. Begründet ist dies durch die Sorge einer Überdiagnose mit Übertherapie des PCas. Eine systematischen Übersichtsarbeit aus der Cochrane Collaboration kam zu der Schlussfolgerung, dass weder die Sterblichkeit an Prostatakrebs noch die Gesamtsterblichkeit von einem Screening beeinflusst wird (Ilic et al. 2013). Ebenfalls die U.S. Preventive Services Task Force und das American College of Physicians sahen durch ein PSA Screening ein Risiko für Überdiagnose (erkannte Prostatakrebskrankungen, welche allerdings nie auffällig geworden waren) und Übertherapie (unnötige Behandlung aufgrund der Überdiagnose (Ilic et al. 2013; Qaseem et al. 2013; Moyer 2012). Dies führte zu der Ergänzung, dass

ein Früherkennungsscreening nur auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten angeboten werden soll, nachdem sie ergebnisoffen über Vor- und Nachteile von dem behandelnden Arzt aufgeklärt wurden. Die Patienten sollten dabei darauf hingewiesen werden, dass die Wahrscheinlichkeit an einem PCa zu versterben bei positivem Ergebnis der Früherkennung von 3% auf 2,4%- max. 1,8% gesenkt werden kann (Pinsky et al. 2017). Bei Männern, die weiterhin ein PSA-Screening wünschen, sollte sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchungen am aktuellen PSA sowie am Alter des Patienten orientieren. Eine Prostatabiopsie sollte bei karzinomverdächtigem Befund in der DRU, einem kontrollierten PSA Wert von  $\leq 4\text{ng/ml}$  bei erstmaligen Screening sowie einem Auffälligem PSA Anstieg. ( $0,35\text{ng/ml*Jahr}$  bis  $0,75\text{ng/ml pro Jahr}$  unter Qualitätssicherung für die PSA Messung) erwogen werden.

## **2.4.2. Primärdiagnose**

### **2.4.2.1. Digital Rektale Untersuchung**

Die DRU stellt als Basisdiagnostik eine simple und schnell durchführbare Methode dar und ist mit geringer Belästigung des Patienten und niedrigen Kosten verbunden. Durch sie können insbesondere fortgeschrittene peripher-dorsal gelegene Tumore palpirt werden. Jedoch entwickeln sich in diesem Bereich nicht alle Karzinome. Ein nicht unwesentlicher Teil bleibt somit unentdeckt. Malignom suspekt wäre hier ein steinharter, unregelmäßig höckeriger und meist schmerzloser Tastbefund. Es muss betont werden, dass die DRU eine geringe Sensitivität aber hohe Spezifität sowie einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert aufweist (Hoogendam, Buntinx, and de Vet 1999). Durch eine Kombination aus DRU und Bestimmung des PSA-Wertes kann wiederum die Karzinom-Detektionsrate gesteigert werden (Okotie et al. 2007). Bei suspektem Befund sollte unabhängig vom PSA Wert eine weitere Diagnostik (Biopsie) erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

### **2.4.2.2. Transrektale Ultraschalluntersuchung**

Die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) weist ebenfalls limitierte Testgütekriterien auf sowie eine ausgeprägte Abhängigkeit vom Untersucher. Sie nutzt zum einen die Volumetrie und kann damit hilfreich bei der Bewertung des PSA Wertes (vor allem bei adipösen Patienten) sowie zur Kontrolle von bei der DRU verdächtigen Arealen sein. Sie kann durch eine Dopplersonografie ergänzt werden, was jedoch nicht zur Verbesserung der Ergebnisse führt (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Malignitätskriterien sind u.a. verstärkte Durchblutung, unregelmäßige Begrenzung, nodulare oder Cluster Auffälligkeit sowie Ausdehnung dieser an die Außenseite der peripheren Zone. Bei auffälligem Tastbefund sollte, unabhängig vom Ultraschall, eine Biopsie erfolgen.

### 2.4.2.3. Prostataspezifisches Antigen

Das PSA ist der häufigste verwendete Tumormarker und wurde erstmals in den 1970er Jahren beschrieben (Wang et al. 1979). Biochemisch gesehen ist es ein Glykoprotein von ca. 30 kDa, welches primär von den Prostataepithelzellen produziert wird. Es ist eine Serinprotease, die das Protein Semenogelin-1 spaltet und somit zur Verflüssigung des Ejakulats beiträgt (Salman et al. 2015). Bei einer gesunden Prostata kann das PSA im Serum nur in geringen Mengen nachgewiesen werden. PCa-Zellen produzieren zwar weniger PSA, jedoch gelangt durch den Verlust bzw. die veränderte Architektur von Basalzellen und -membran deutlich mehr PSA in das Serum (Balk, Ko, and Bubley 2003). Das PSA ist zwar organspezifisch, jedoch nicht tumorspezifisch. Gründe für einen erhöhten Serum-PSA-Wert sind z.B. benigne Prostatahyperplasie, Prostatitis, Manipulation an der Prostata (z.B. durch eine digital-rektale Untersuchung) (Lent, Baumbusch, and Weber 2012). Falsch niedrige PSA-Werte werden z.B. bei einer antiandrogenen Therapie mit 5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmern gemessen (Chiang et al. 2013). Durch die Bestimmung des PSA-Wertes ist ein frühzeitiges Erkennen der Krebserkrankung bei asymptomatischen Patienten möglich, jedoch gibt es aufgrund der vielen Einflussfaktoren keinen Grenzwert, der direkt auf ein PCa hindeutet. Wichtiger als der einzelne PSA-Wert ist die Dynamik des PSA-Wertes. Hier können die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity), der PSA Prostatavolumenquotient (PSA-Density) und als zusätzlicher Wert das freie PSA mit PSA Ratio betrachtet werden (Miller et al. 2003; Cooperberg, Moul, and Carroll 2005). Das Zeitintervall bis zur nächsten Kontrolle orientiert sich am Ausgangswert. Basierend auf einem 2011 veröffentlichten Paper wurden in den Leitlinien Richtwerte zu den zeitlichen Intervallen der Nachbestimmung des PSA-Wertes bei erhöhtem Erstwert veröffentlicht (Lilja et al. 2011).

| Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung > 10 Jahre |                        |
|--|------------------------|
| PSA < 1 ng/ml  | Intervall alle 4 Jahre |
| PSA 1-2 ng/ml  | Intervall alle 2 Jahre |
| PSA > 2 ng/ml  | Intervall jedes Jahr   |

Tab. 1: Richtwerte des PSA (Leitlinienprogramm Onkologie 2019)

Für Männer mit einem Alter von über 70 Jahren und einem PSA-Wert von <1ng/ml wird eine weitere Kontrolle der PSA-Werte nicht empfohlen. Ab welchem PSA-Wert eine Stanzbiopsie erfolgen sollte, ist aufgrund der niedrigen Karzinomentdeckungsrate, insbesondere im PSA-Wertbereich von 4-10ng/ml strittig. Nichtsdestotrotz sollte bei einer signifikanten Erhöhung des PSA-Wertes eine weiterführende Ursachenabklärung erfolgen. Bei familiärer Belastung oder sprunghaftem Anstiegen kann auch bei jüngeren Patienten und/oder niedrigeren Werten eine weitere Diagnostik vertreten werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Wie bereits bei der Früherkennung erwähnt ist das PSA als Screeningmethode für das PCa ein kontrovers diskutiertes Thema und zeigt keinen positiven Einfluss bzgl. der Ge-



samtüberlebenszeit (Ilic et al. 2013; Schröder et al. 2012). Auch die PIVOT- Studie (Prostate Cancer Intervention vs. Observation Trial) konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalität bei Patienten aufzeigen, die sich ein durch PSA diagnostiziertes PCa operativ entfernen ließen im Vergleich zur Beobachtungsgruppe mit einem Follow-up von bis zu 12 Jahren (Wilt et al. 2012). Da es zudem beim PCa nicht obligat zu einer Erhöhung des PSA-Wertes kommt, ist auch zu beachten, dass der negative prädiktive Wert dieses Faktors eingeschränkt ist. Brawer et al. führen auf, dass bei ca. 20% der Patienten mit einem bioptisch gesichertem PCa, der PSA-Wert <4ng/ml war (Brawer et al. 1992). Wichtig ist auf die Angabe des verwendeten Messverfahrens bzw. des geltenden Referenzbereiches zu achten, da diese zum Teil sehr unterschiedlich Ergebnisse zeigen.

#### **2.4.2.4. Prostata-Magnetresonanz-Tomographie**

Die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) kann in der Primärdiagnostik eingesetzt werden, ist jedoch nicht Teil der Routinediagnostik. Bei unauffälliger MRT besteht ein signifikantes Restrisiko für Tumore, sodass alternativ zur PSA Kontrolle eine systematische Biopsie angeboten werden sollte. Im Gegenzug sollte bei negativer Biopsie aber weiter bestehendem Karzinomverdacht ein MRT erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

#### **2.4.2.5. Real-Time-Ultraschall-Elastographie**

Mit Hilfe der Real-Time-Ultraschall-Elastographie (RTE) ist der Untersucher in der Lage Hart- von Weichgewebereichen innerhalb der Prostata zu unterscheiden. Das Phänomen beruht auf der Tatsache, dass die rückgestreuten Ultraschallsignale eine Verschiebung erfahren, wenn das Gewebe leicht komprimiert oder dekomprimiert wird. Zur Visualisierung werden die Steifigkeitswerte in verschiedenen Farben markiert. Ausgehend von der Hypothese, dass sich solide Tumore in ihrer Konsistenz von dem angrenzenden Normalgewebe unterscheiden, wurde die Elastographie als neuartiges Werkzeug zur Erkennung von PCa in einigen Studien untersucht, wobei eine Verbesserung im Aufspüren von Tumorbereichen in Studien nachgewiesen werden konnte (König et al. 2005; Miyagawa et al. 2009; Kanagaraju et al. 2020). Dazu bringt die RTE im Vergleich zu großapparativen Methoden (multiparametrische MRT) den Vorteil der schnellen Durchführbarkeit und einer parallelen Probeentnahme unter Sicht mit sich. Ob die RTE als diagnostisches Hilfsmittel praktikabel ist oder ob mit ihr ein gezieltes Biopsieschema entwickelt werden kann, das mindestens so sensitiv in der Tumorerkennung ist wie ein erweitertes Biopsieschema, muss noch geklärt werden (Salomon et al. 2008). Aufgrund des negativen Ergebnisses des RTE (Eggert et al. 2008) und der heterogenen Ergebnisse der Fallserien und Kohortenstudien wird das Verfahren für die Primärdiagnostik in den Leitlinien nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

#### **2.4.2.6. Stanzbiopsie der Prostata**

Erstbiopsie: Die Stanzbiopsie erfolgt unter transrektal-sonografischer Kontrolle. In der Regel werden 10-12 Gewebezylinder nach einem festen Schema als systemi-

sche Biopsie aus den Region (Apex, Mitte und Basis) entnommen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer MRT-gestützten Biopsie ggf. auch in Kombination mit einer systemischen Biopsie, welche eine höhere Detektionsrate als die alleinige systemische Biopsie erreicht. Palpatorisch auffällige sowie ggf. in bildgebenden Verfahren PCa suspekten Areale sollten zusätzlich gezielt biopsiert werden. Nomogramme können zur Indikationsstellung einer Biopsie bei Verdacht auf PCa sowie bei nachgewiesenem PCa zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2019; Briganti et al. 2006).

**Rebiopsie:** Bei dem Befund eines High-Grade PIN (4 Gewebeprobe(n)), Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP), Intraductales Carzinome of the prostate (IDC-P), suspektem PSA-Wert/Verlauf sowie weiter bestehendem Karzinomverdacht, wird eine Rebiopsie nach MRT-Bildgebung als Kombination aus gezielter und systemischer Stanz-Entnahme in 6 Monaten empfohlen. Nach negativer Rebiopsie (systemisch plus MRT-gezielte Biopsie) sollte keine weitere Bildgebung sowie invasive Intervention erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

## **2.5. Pathologie des Prostatakarzinoms**

### **2.5.1. Histologisches Grading**

95% aller PCa sind Adenokarzinome. Zu den seltenen Formen des PCa zählen das Plattenepithelkarzinom, das Sarkom oder das Urothelkarzinom mit Übergangszellen aus periurethralen Drüsen. 85% der Adenokarzinome der Prostata entstehen in der peripheren Zone, die dann ins Zentrum einwachsen oder die Kapsel durchbrechen. In der Transitionszone finden sich ca. 10% aller Karzinome. Die restlichen Zonen sind so gut wie nie betroffen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt, das Grading nach Gleason als Goldstandard anzusehen. Dieses Grading basiert nicht auf zytologischen Merkmalen der Tumorzellen, sondern auf dem Drüsenmuster und berücksichtigt somit auch die morphologische Heterogenität des PCa. Es gehört neben dem TNM-Stadium, dem PSA-Wert sowie der chirurgischen Beurteilung der Resektionsränder zu den wichtigsten prognostischen Faktoren und nimmt bereits bei Therapieplanung einen hohen Stellenwert ein. Da bis zu 50% der Prostatakarzinome multifokal vorliegen und zudem sehr heterogene Morphologien mit verschiedenen Graden der Zellveränderungen aufweisen, werden bei Prostatektomiepräparaten die Grade der zwei häufigsten Zellbilder addiert und als kombinierter Gleason-Score angegeben. Dieser besteht aus drei Zahlen: Zahl 1 ist das häufigste Zellbild, Zahl 2 das zweithäufigste und Zahl 3 ist die Summe der beiden Zahlen. Finden sich Areale mit schlechteren Gleasonmustern als das häufigste und zweithäufigste, wird dieses meist noch separat angegeben. Bei den Stanzbiopsien werden ebenfalls 3 Zahlen angegeben, allerdings wird hier an erster Stelle das ausgedehnteste Gleasonmuster genannt, an zweiter Stelle das schlimmste Pattern und anschließend die Summe.

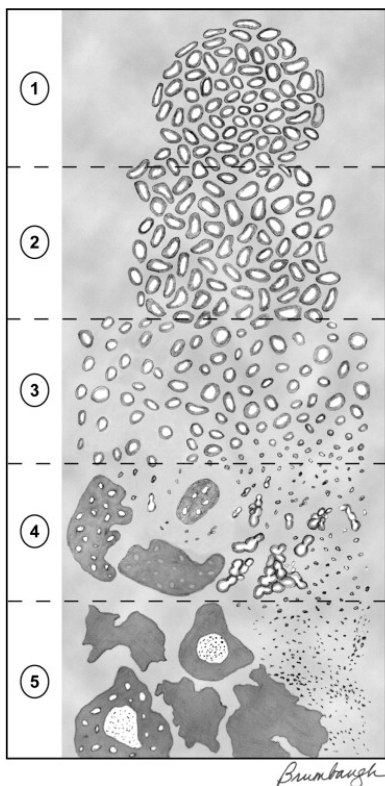


Abb.3: Schematische Darstellung histologischer Erscheinungsbilder nach dem Gleason-Score (Epstein 2010)

| Gleason-Score | Bedeutung   |
|---------------|---|
| 1             | Scharf begrenzter Knoten, Drüsen gleichförmig, dicht gepackt und mittelgroß   |
| 2             | Nicht ganz scharf, begrenzter Knoten, Drüsen lockerer und ungleichmäßiger   |
| 3             | Unscharfer Knoten, Drüsen klein und ungleichmäßig, evtl. kleine solide Bezirke  |
| 4             | Unscharfer Tumorbereich, Drüsen meist ohne Innenraum, verschmolzene Drüsen  |
| 5             | Unscharfer Tumorbereich, Aufhebung der glandulären Differenzierung<br>Mischung aus soliden Bezirken, Strängen oder Einzelzellen |

Tab. 2: Gleason-Score (Helgarp and Egevad 2006)

### 2.5.2. TNM-Klassifikation der Union Internationale contre le cancer (UICC)

| T: Primärtumor |   |
|----------------|---|
| Tx             | Keine Aussage möglich zur Ausdehnung des Primärtumors                                       |
| T0             | Kein Hinweis auf einen Primärtumor  |
| T1             | Klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder palpabel noch in bildgebenden Verfahren darstellbar |
| T1a            | Histologischer Zufallsbefund ("Incidental carcinoma"), in $\leq$ 5% des resezierten Gewebes |
| T1b            | Histologischer Zufallsbefund ("Incidental carcinoma"), in $>$ 5% des resezierten Gewebes    |
| T1c            | Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert   |
| T2             | Tumor auf Prostata begrenzt   |

|     |  |
|-----|--|
| T2a | Befall von ≤ 50% eines Lappens   |
| T2b | Befall von > 50% eines Lappens   |
| T2c | Befall beider Lappen   |
| T3  | Durchbruch der Prostatakapsel  |
| T3a | Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)  |
| T3b | Infiltration der Samenblase(n)   |
| T4  | Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als die Samenblase(n), z.B. Blasen Hals, Sphincter externus, Rektum und/oder Fixation an der Beckenwand |

|                          |  |
|--------------------------|--|
| N: Regionäre Lymphknoten |  |
| Nx                       | Regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar |
| N0                       | Keine regionären Lymphknotenmetastasen       |
| N1                       | Regionäre Lymphknotenmetastasen              |

|                   |  |
|-------------------|--|
| M: Fernmetastasen |  |
| Mx                | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| M0                | Keine Fernmetastasen                         |
| M1                | Fernmetastasen                               |
| M1a               | Nichtregionäre(r) Lymphknotenmetastasen      |
| M1b               | Ossäre Metastasen                            |
| M1c               | Nichtossäre Metastasen                       |

Tab.3: TNM-Einteilung des PCas (L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, and C. Wittekind 2009)

Das Präfix c (cTNM) kennzeichnet das klinische Stadium, ermittelt mittels digital-rektalem Palpationsbefund, PSA-Wert und Bildgebung und dient insbesondere der individuellen Therapieplanung. Das Präfix p (pTNM), das anhand der pathohistologischen Untersuchungen des Prostatektomiepräparates festgelegt wird, ist im Hinblick auf eine Prognoseabschätzung, das Rezidivrisiko und eine ggf. notwendige adjuvante Behandlung aussagekräftig. Die Stadieneinteilung sollte durch die aktuelle Union internationale controle de cancer (UICC)-Klassifikation erfolgen. Dieses wird analog von allen Prostataleitlinien genutzt (Dutch-Urological-Association 2007; Thompson et al. 2007; (NICE) 2008; Heidenreich et al. 2011).

|             |   |
|-------------|---|
| Stadium I   | T1-2a N0 M0                             |
| Stadium II  | T2b-c N0 M0                             |
| Stadium III | T3 N0 M0                                |
| Stadium IV  | N0 M0 oder T1-4 N1 M0 oder T1-4 N0-1 M1 |

Tab.4: Stadieneinteilung des PCa (L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, and C. Wittekind 2009)

### 2.5.3. Resektionsränder

Nach der operativen Entfernung des Tumors werden die chirurgischen Schnitt­ränder beurteilt und meist zusammen mit der TNM-Klassifikation und dem Gleason-Score angegeben. „R“ bezeichnet dann den etwaigen Residualtumor (siehe Tabel-

le 2). Sind Tumorzellen bis an den mit Tinte markierten Rand des Präparates nachzuweisen, ist davon auszugehen, dass Tumorzellen auch im Situs hinterblieben sind und das PCa somit nicht in toto reseziert wurde (Tan et al. 2011). In der Studie von Swindl et al. konnte ein signifikant negativer Einfluss auf das Rezidivrisiko für Patienten mit positivem Tumorzellnachweis im Schnitttrand gezeigt werden (Swindle et al. 2008), sodass ein vollständiges Entfernen sämtlichen auch mikroskopischen Tumorgewebes von den Chirurgen angestrebt werden muss (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

| Bezeichnung | Beschreibung  |
|-------------|---|
| Rx          | Resektionsränder nicht beurteilbar                    |
| R0          | Resektionsrand tumorfrei                              |
| R1          | mikroskopisch Tumorgewebe, den Schnitttrand berührend |
| R2          | makroskopisch Tumorgewebe, den Schnitttrand berührend |

Tab. 5: Einteilung der Resektionsränder (L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, and C. Wittekind 2009)

#### 2.5.4. Risikoklassifizierung nach D'Amico

Des Weiteren besteht die Einteilung in ein lokal begrenztes (T1-2 N0 M0), lokal fortgeschrittenes (T3-4 N0 M0) und fortgeschrittenes bzw. metastasiertes PCa (T1-4, N1 und/oder M1). Diese Einteilung ist insbesondere im Hinblick auf die Risikoklassifizierung, welche die Parameter PSA-Wert, Gleason-Score und T-Kategorie zur Prognose und zur Abschätzung des Rezidivrisikos nach radikaler Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie mit einschließt, sinnvoll (D'Amico et al. 1998).

|            | Low-risk                           | Intermediate-risk                 | High-risk                        |                             |
|------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Definition | PSA <10 ng/ml and GS <7 and cT1-2a | PSA 10-20 ng/ml and GS 7 and cT2b | PSA >20 ng/ml and GS >7 and cT2c | Any PSA any GS cT3-4 or cN+ |
|            | <b>Localised</b>                   |                                   |                                  | <b>Locally advanced</b>     |

Tab.6: Risikoklassifikation nach D'Amico (D'Amico et al. 1998)

Mittels dieser Risikoscores können nun auch die zum Staging noch nötigen Untersuchungen bzw. Bildgebungen bestimmt werden. Bei einem anhand der Biopsien und des Tastbefundes als lokal begrenzt beschriebenen Karzinom gilt: Bei Patienten mit Tumorkategorie cT1 und einem niedrigen Risikoprofil kann auf eine weitere Bildgebung in Form von Sonographie, MRT oder PET-CT verzichtet werden. Bei einem Gleason-Score  $\geq 8$  oder cT3/4, was einem hohen Risiko entspricht, ist zur Planung der Therapie eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane vorab indiziert. Bei der intermediären Risikogruppe gibt es aktuell keine klaren Empfehlungen bezüglich einer weiterführenden Bildgebung. Eine Knochenszintigraphie sollte bei stanzbiologisch gesichertem PCa im Tumorstadium T3/4, bei einem PSA-Wert von über 10 ng/ml oder einem Gleason-Score  $\geq 8$  oder Knochenschmerzen durchgeführt werden (Abuzallouf et al. 2004, Ayyathurai et al. 2006). Es sei darauf

hingewiesen, dass bei den Selektionskriterien und der Therapieempfehlung mögliche Änderungen der UICC-Klassifikation zu Vorversionen sowie die Beurteilung der Einzelparameter für die Einteilung der Risikogruppe bei Studien zur Stadieneinteilung zu berücksichtigen sind.

## **2.6. Therapie der Prostatakarzinoms**

Die unterschiedlichen therapeutischen Strategien sind abhängig von der Tumoreigenschaft (Wachstumsgeschwindigkeit und Ausbreitung), und Stadium des PCa. Dazu muss immer eine Risiko-Nutzen-Abwägung unter Berücksichtigung des Patientenalters, des Operationsrisikos, der Komorbiditäten und zuletzt auch der Patientenpräferenz erfolgen (Hayes et al. 2013).

### **2.6.1. Konservative Therapiemöglichkeiten**

#### **2.6.1.1. Active Surveillance**

Patienten mit einem geringen Risiko zu Lebzeiten ein klinisch fortschreitendes PCa zu entwickeln, sollen nicht radikal therapiert werden, sondern in regelmäßigen Abständen Kontrollen durchlaufen (Thompson et al. 2007). Diese Therapiestrategie der Active Surveillance (Aktiven Überwachung) basiert auf der Tatsache, dass viele PCa langsam wachsen und zu Lebzeiten klinisch inapparent bleiben. Auf diese Weise sollen PCa entdeckt werden, die trotz einer geringen Risikoeinstufung schnell fortschreiten, sodass rechtzeitig eine kurative Therapie eingeleitet werden kann. Eine Übertherapie, bzw. die Inkaufnahme von therapeutischen Nebenwirkungen kann so gemindert werden (Klotz et al. 2010). Empfohlen wird Active Surveillance für Patienten mit folgenden Voraussetzungen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019; Klotz et al. 2010):

- PSA-Wert  $\leq 10$  ng/mL
- Gleason-Score  $\leq 6$
- bei einem Gleason-Score von 3+4 kann im Rahmen von Studien Active Surveillance angewandt werden (Klotz et al. 2010)
- cT1 und cT2a
- Tumor in  $\leq 2$  Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen
- $\leq 50$  % Tumor pro Stanze

Tab.7: Favorable Eigenschaften für active surveillance(Klotz et al. 2010)

Während der "Active Surveillance" soll innerhalb der ersten zwei Jahre alle drei Monate eine PSA-Kontrolle und eine DRU durchgeführt werden. Ist nach zwei Jahren der PSA-Wert stabil, genügt eine halbjährliche Kontrolle. Zudem sollte eine Befundkontrolle durch eine erneute Biopsie nach den ersten sechs Monaten erfolgen. Insgesamt sollten in den ersten drei Jahren Biopsien im Intervall von einem bis eineinhalb Jahre erfolgen. Bei stabilem Befund werden danach dreijährliche

Re-Biopsien empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Die Strategie der Active Surveillance sollte verlassen werden, wenn in den Kontrollen ein Verlassen der Einschlusskriterien festgestellt wird oder sich die PSA-Verdopplungszeit auf <3 Jahre verkürzt (Klotz et al. 2010). Es besteht dabei jedoch die Gefahr, den Moment der Progression zu übersehen und somit auch den Zeitpunkt für eine invasive Therapie in kurativer Absicht, was den Wechsel auf ein palliatives Konzept nötig macht. Wichtig ist, dass die Active Surveillance eine besonders intensive ärztliche Beratung und Begleitung erfordert. Beherrschendes Thema ist vor allem die Angst und Unsicherheit vor unkontrolliertem Tumorwachstum. In qualitativen Interviews wurde dem betreuenden Arzt, neben Angst vor Nebenwirkungen bei der aktiven Therapie, der größte Einfluss auf diese Therapieentscheidung zugeschrieben (van den Bergh et al. 2010; Gorin et al. 2011; Oliffe et al. 2009).

#### **2.6.1.2. Watchful Waiting**

Das Watchful Waiting ist ein palliativer Ansatz, der bei Patienten mit Komorbiditäten und einer geschätzten Lebenserwartung von unter zehn bis 15 Jahren angewandt wird. Es erfolgt eine Abwägung ob eine Intervention überhaupt zu einer Erhöhung der Überlebenszeit bzw. Steigerung der Lebensqualität führen kann, wobei auch die möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen einer Therapie berücksichtigt werden sollten. Hier ist der PSA-Wert oder T-Stadium nicht von Relevanz, der Gleason-Score sollte jedoch  $\leq 7$  betragen. Bei tumorbedingten Symptomen mit Leidensdruck soll natürlich palliativ interveniert werden. Hierzu zählen eine transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) bei obstruktiven Miktionsproblemen oder eine Strahlen- und Hormontherapie bei metastasenbedingten Schmerzen (Klotz et al. 2010).

#### **2.6.1.3. Strahlentherapie**

Bei lokal begrenztem PCa zählt neben der chirurgischen RP die Strahlentherapie zu den kurativen Therapieansätzen. Sie ist in Bezug auf das biochemisch rezidivfreie Überleben der Prostatektomie gleichwertig (Wolff et al. 2015). Man unterscheidet hier die Bestrahlung von außen (perkutane Bestrahlung) von der Bestrahlung von innen (Brachytherapie).

Bei der Perkutane Strahlentherapie stellt die dreidimensionale konformale CRT (3D-CRT) und die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) den Goldstandard dar. Bei dem 3D-CRT wird durch eine dreidimensionale Planung und die Nutzung von Blenden (sog. Kollimatoren) die ungewollte Bestrahlung von Nachbar gewebe minimiert und die Bestrahlung besser auf das Tumorgewebe fokussiert. Die sog. intensitätsmodulierte Radiotherapie kann die bestrahlte Region noch besser an irreguläre Strukturen anpassen und somit die Mitbestrahlung angrenzenden Gewebes mindern (Bekelman et al. 2011). Dazu wird die Gesamtdosis von 74 Gray (Gy) bis max. 78 Gy fraktioniert. Als alleinige Therapie kommt sie beim lokal begrenzten low-risk PCa zum Einsatz. Bei höherem Risikoprofil wiederum sollte eine Kombination mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Hormontherapie diskutiert werden, da hierdurch ein verbessertes Überleben für Männer dieser Risikogruppe

gezeigt werden konnte (Denham et al. 2011; Bolla et al. 2005) . Ebenfalls wird die perkutane Radiatio adjuvant nach RP durchgeführt. Der größte Nutzen in Bezug auf das rezidivfreie Überleben konnte bei pT3N0 Tumoren mit positivem Schnitt-rändern nachgewiesen werden (Thompson et al. 2006, 2009; Bolla et al. 2005). Als Salvage-Strahlentherapie bei lokalem oder biochemischen Rezidiv kann sie nach RP als Option angeboten werden. Auch wenn der Nutzen noch nicht endgültig geklärt ist, stellt dies die einzige kurativ intendierte Therapie bei Rezidiv nach RP dar. Zuletzt kann eine Bestrahlung auch in palliativen Situationen zur Symptomlinderung angewendet werden, insbesondere bei ossären Metastasen (Falkmer et al. 2003). Unerwünschte Nebenwirkung sind dabei Hautirritationen, gastrointestinale Beschwerden sowie Inkontinenz und Impotenz. Diese Spätfolgen treten in der Regel früher auf als die tumorkontrollierende Wirkung. Potosky zeigte in seiner Studie geringere Raten an Harninkontinenz und Impotenz bei externer Bestrahlung als nach RP. Jedoch traten gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe oder schmerzhaftes Defäkation bis hin zur Darminkontinenz hier häufiger auf (Potosky et al. 2000).

Die Brachytherapie wird als High Dose Rate (HDR)-Brachytherapie oder als Low Dose Rate (LDR)-Brachytherapie angewandt. Für die HDR-Brachytherapie werden Strahlenquellen durch transperineal eingeführte Hohlnadeln in die Prostata als lokale Strahlenträger positioniert und nach einer gewissen Zeit wieder entfernt. Hierbei wird eine starke Strahlung über einen kurzen Zeitraum appliziert. Anschließend erfolgt im Sinne einer Afterloadingtechnik die perkutane Strahlentherapie, um eine Dosiserhöhung zu erreichen. Diese Form der Brachytherapie in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung gilt beim lokal begrenzten PCa des mittleren oder hohen Risikoprofils als primäre Therapieoption. Die Wirkung der Bestrahlung ist dosisabhängig, allerdings steigt mit zunehmender Strahlendosis auch das Risiko der Strahlen-Toxizität auf das umliegende Gewebe (Viani, Stefano, and Afonso 2009). Die LDR-Brachytherapie nutzt sogenannte Seeds, die dauerhaft in der Prostata verbleiben und eine geringe Strahlung für einen langen Zeitraum aufrechterhalten. Hierdurch wird eine gleichmäßige Abgabe von Strahlung über einen längeren Zeitraum in das umliegende Gewebe erreicht. Die Seedimplantation ist beim lokal begrenzten low-risk-PCa eine Therapieoption. Eine alleinige LDR-Brachytherapie sollte nicht bei einem Tumor mit höherem Risikoscore erfolgen (Kupelian et al. 2004; D'Amico A et al. 2003). Vorteile gegenüber der RP zeigen sich hinsichtlich erektiler Dysfunktion und der Inkontinenzrate. Im Hinblick auf rektale Inkontinenzstörungen liegen im Vergleich mit der perkutanen Strahlentherapie sowohl niedrigere als auch höhere Zahlen vor (Thompson et al. 2007; Eade et al. 2008).

#### **2.6.1.4. Hormontherapie**

Das Grundprinzip der hormonablativen Therapie des PCas besteht in der Annahme, dass das Wachstum und die Funktion der Prostatazellen durch Androgene geregelt werden. Durch Charles Huggins erstmals im Jahre 1941 beschrieben, gilt dieser Einfluss ebenso für die maligne entarteten Zellen beim PCa. Angriffspunkt



ist somit die Androgenproduktion zu senken oder die Androgenwirkung zu hemmen. Zur hormonablativen Therapie gehören zum einen die operative Therapie der Orchiektomie, zum anderen die medikamentöse Therapie mit GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Blockern, LHRH (luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon)-Agonisten und Antiandrogenen. Die Indikation zur Hormontherapie besteht:

- Bei Patienten mit lokal begrenztem PCa, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen, nach ausführlicher Aufklärung
- Bei Patienten mit nicht-metastasiertem PCa ab mittlerem Risikoprofil (nach D'Amico) oder Lymphknotenbefall in Kombination mit einer externen Bestrahlung, zumeist in palliativer Absicht
- Bei Patienten mit metastasiertem PCa, mit Rezidiv mit Metastasen nach initial durchgeführter Operation oder Bestrahlung, wenn bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik Fernmetastasen vorliegen oder einer Lebenserwartung  $\leq$  10Jahre besteht

(Leitlinienprogramm Onkologie 2019; Cornford et al. 2017)

Mittel der Wahl ist die chemische Kastration durch GnRH Analoga oder GnRH Blocker. Diese sollte in Kombination mit nicht-steroidalen Antiandrogenen (z.B. Flutamid) mit dem Ziel der vollständigen Androgenblockade erfolgen. Alternativ hierzu steht die beidseitige Orchiektomie. Wenn möglich wird zudem die Androgendeprivation in Kombination mit einer Chemotherapie mit Docetaxel empfohlen. Sollte der schlechte Allgemeinzustand eine Kombination nicht zulassen, wird eine alleinige Androgendeprivation, medikamentös oder operativ empfohlen ggf. mit Kombination von Prednisolon bzw. mit einer Watchful waiting Strategie mit symptomorientierter Therapie. Im Falle einer kastrationsresistenten Entwicklung kann eine Therapie mit Abirateron begonnen werden. Abirateron hemmt die Steroid-17 $\alpha$ -Hydroxylase und bewirkt dadurch eine extragonadale Hormonsuppression. Ein längeres progressionsfreies Überleben konnte für Abirateron in Kombination mit Prednisolon gegenüber alleiniger Prednisolontherapie nachgewiesen werden (Ryan et al. 2013). Ebenso kann ein Therapiewechsel auf ein Chemotherapeutikum oder Immuntherapie erfolgen (Tannock et al. 2004, Ryan et al. 2013, Kantoff et al. 2010). Das Nebenwirkungsspektrum bei einer medikamentösen Hormontherapie kann man unter dem Begriff des Androgenentzugssyndrom zusammenfassen. Hierunter fallen Hitzewallungen und Schweißausbrüche, die mit dem steroidalen Antiandrogen Cyproteronacetat gut behandelt werden können. Des Weiteren kann ein Libidoverlust, eine erektile Dysfunktion und insbesondere unter Gabe der nichtsteroidalen Antiandrogene eine Gynäkomastie auftreten. Systemische Nebenwirkungen beinhalten eine Gewichtszunahme, Verlust von Muskelmasse, Stoffwechseleränderungen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil, eine Anämie, damit verbundener Fatigue sowie eine Osteoporose. Vor allem bei einer Langzeittherapie mit LHRH-Analoga besteht ein hohes Risiko eine Osteoporose zu entwickeln. Aufgrund dieser häufigen und belastenden Nebenwirkungen wird

anstelle einer dauerhaften Therapie häufig die intermittierende Hormonablation angewandt. Sie ist bezüglich der Nebenwirkungen verträglicher, scheint aber keine schlechtere Wirkung als die dauerhafte antiandrogene Therapie zu haben (Ahmadi and Daneshmand 2013; Iversen et al. 2002; Cornford et al. 2017).

#### **2.6.1.5. Chemotherapie**

Bei Patienten mit metastasiertem PCa in gutem Allgemeinzustand konnte für eine kombinierte Therapie aus Androgenablation und Chemotherapie mit Docetaxel ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben gegenüber alleiniger Hormontherapie nachgewiesen werden (Gravis et al. 2016; James et al. 2016; Sweeney et al. 2015). Somit wurde seit 2016 Docetaxel in Kombination mit einer Androgenablation als Erstlinientherapie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). In Kombination mit Prednisolon ist für Docetaxel eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen (Tannock et al. 2004). Vor dem Entschluss für eine Chemotherapie muss das Nebenwirkungsprofil und der voraussichtliche Nutzen in Bezug auf den Progress des PCa abgewogen werden. Bei progredientem Verlauf trotz Docetaxeltherapie kann als Zweitlinientherapie Abirateron (in Kombination mit Prednisolon/Prednisolon), Cabazitaxel oder Enzalutamid in Betracht gezogen werden. Das erhebliche Nebenwirkungsprofil ist jedoch zu beachten (Leitlinienprogramm Onkologie 2019; de Bono et al. 2010).

#### **2.6.2. Operative Therapiemöglichkeiten**

Die RP als Therapie der Wahl bei lokal begrenztem PCa verfolgt einen kurativen Ansatz, unabhängig von der jeweiligen Risikoeinstufung. Zu den offenen chirurgischen Verfahren zählen die offene perineale Prostatektomie und die häufiger angewandte offene retropubische Prostatektomie (ORP). Minimalinvasiv sind die laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP) und die roboter-assistierte radikale Prostatektomie (RARP). Ziel aller genannten chirurgischen Eingriffe sollte die Entfernung im Gesunden sein unter Erhalt der Kontinenz und möglichst auch der Potenz. Dazu werden die Prostata-drüse, Prostatakapsel, die Samenblasen und der prostata-nahe Anteil beider Samenleiter vollständig mit optimal tumorfreien Resektionsrändern entfernt. In einer prospektiven, randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass die RP bei Männern unter 65 Jahren mit einem lokal begrenzten Tumor mit intermediärem Risiko, einem PSA-Wert < 50 ng/ml und einer Lebenserwartung  $\geq 10$  Jahren signifikant eine Krankheitsprogression, das Risiko für Fernmetastasen sowie auch die prostatakarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität im Vergleich zur Strategie des Watchful Waiting senkt (Bill-Axelson et al. 2011). Onkologische Ergebnisse der ältere Patienten zeigten keine signifikante Abweichung. Auch in der o.g. PIVOT-Studie konnte eine Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität für dieses Low-Risk Patientenkollektiv nachgewiesen werden, während ältere Männer keinen signifikanten Benefit erwarten dürfen (Wilt et al. 2012). In der Gruppe der Männer mit einem intermediären oder hohen PCa-Rezidivrisiko führt die RP bei nahezu allen Altersgruppen zu ei-

nem Benefit bezüglich des Überlebens und der postoperativen Überlebensrate. Trotzdem ist eine Übertherapie durch die breite Anwendung der NSRP durchaus zu diskutieren und muss bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.

#### **2.6.2.1. Die offene Prostatektomie**

Zum Anfang der 1900er Jahre wurde bereits perineal radikal prostatektomiert, was jedoch ein hohes Risiko auf vesikorektale Fisteln und Stuhlinkontinenz mit sich brachte. Ab 1945 propagierte Millin für die ORP (Millin 2002). Allerdings sorgte die hohe Rate an Patienten mit anschließender Harninkontinenz und dauerhafter erektiler Dysfunktion dafür, dass die ORP selten angewandt wurde. Im Jahr 1980 wurden nur 7% der Patienten mit lokalem PCa operiert. Erst nachdem 1981 das NVB entdeckt wurde, konnten Walsh et al. bereits 1982 die erste nerverhaltende ORP durchführen. Dies und weitere Neuerungen der chirurgischen Technik führten zu einer breiteren Akzeptanz der ORP als operative Therapie des PCa (Walsh 2007). Die offenen RP kann über zwei verschiedene Zugangswege erfolgen: Zum einen über eine Unterbauchlaparotomie (retropubische radikale Prostatektomie; RRP) und zum anderen über einen perinealen Zugang (perineale radikale Prostatektomie; PRP). Als Goldstandard unter den operativen Verfahren gilt die RRP. Bei einem lokal begrenzten Tumor ist die Wahrscheinlichkeit einer kurativen Operation, also einer R0-Resektion, am höchsten. Das prostatakarzinomfreie Überleben nach 10 Jahren ist mit 94-98% in der Literatur angegeben (Isbarn et al. 2010; Hull et al. 2002). Dazu bringt sie zudem den Vorteil mit sich, dass über diesen Zugangsweg die Möglichkeit der gleichzeitigen pelvinen Lymphadenektomie besteht. Intraoperative Komplikationen sind Blutungen, Verletzungen des Rektums und der Ureteren. Diese stehen in starker Korrelation mit der Erfahrung des Operateurs. Die häufigsten postoperativen Komplikationen sind Inkontinenz sowie Potenzstörungen. In der Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS), zeigte sich zwei Jahre nach der Durchführung der RP eine Inkontinenzrate von 8.7% und eine Rate an erektiler Dysfunktion von 41.9% (Potosky et al. 2000). Der perineale Zugangsweg ist als weniger invasiver Zugangsweg mit einem geringeren Blutverlust verbunden. Ein limitierender Nachteil des perinealen Zugangsweges ist, dass keine perioperative pelvine Lymphadenektomie möglich ist. Somit ist dieses Verfahren für Patienten mit einem lokal begrenzten Karzinom mit low-risk, und damit verbundenem geringen Risiko für eine extraprostatistische Ausbreitung geeignet (Partin et al. 1997; Partin et al. 1993). Es besteht die Möglichkeit einer präoperativen pelvine Lymphadenektomie. Diese birgt allerdings den Nachteil eines Zweiteingriffs und der damit verbundenen Risiken. Zu beachten ist auch, dass größere Prostataavolumina Probleme bereiten können. Ggf. ist eine intraoperative Teilung der Prostata notwendig, um diese entfernen zu können. Als postoperative Komplikationen werden für den perinealen Zugangsweg höhere Raten an Wundheilungsstörungen, Schmerzen und insbesondere Störungen der Stuhlinkontinenz beschrieben (Bishoff et al. 1998).

### **2.6.2.2. Laparoskopische Prostatektomie**

Bei der LRP können zwei weitere Verfahren voneinander unterschieden werden; Die endoskopisch extraperitoneale RP und die roboterassistierte, laparoskopische Prostatektomie („Da-Vinci“). Der laparoskopische Zugangsweg wurde von Schuessler et al. 1992 erstmalig durchgeführt, in den folgenden Jahren verbessert und konnte sich in manchen Kliniken gegenüber der ORP etablieren (Binder and Kramer 2001; Schuessler et al. 1997). Die LRP bietet potenziell die folgenden Vorteile endoskopischer Eingriffe: Geringerer Blutverlust, geringerer Schmerzmittelverbrauch, kürzere Hospitalisationsdauer und geringere Infektionsraten aufgrund von kürzerer Katheterverweildauer (Tooher et al. 2006). Nachteilig ist jedoch sowohl die längere Operationsdauer als auch die Notwendigkeit einer längeren Lernkurve des Operateurs aufgrund des anspruchsvollen Verfahrens. Aufgrund dieses Nachteils entwickelten Binder und Kramer im Jahr 2001 als weiter spezialisierte Form der laparoskopischen Operationstechnik, die roboterassistierte Prostatektomie ("Da-Vinci") (RARP). In der Martini-Klinik wird das da Vinci® Surgical System von Intuitive Surgical Inc. aus Sunnyvale, CA, U.S.A., verwendet. Hierbei wird die Operation von extern über eine Computerkonsole mit robotergeführten intrakorporalen Instrumenten durchgeführt. Die Handbewegungen des Operateurs können mit allen Freiheitsgraden des menschlichen Handgelenks an die Robotereinheit übertragen werden. Die Bewegungen werden dabei der vergrößerten dreidimensionalen Sicht angepasst und Zittern sowie ruckartige Bewegungen gefiltert. Ein Assistent und eine OP-Schwester stehen steril am Patienten und assistieren. Die Operationstechnik folgt dann dem Prinzip der konventionellen LRP (Orvieto and Patel 2009), erbringt allerdings im Vergleich den Vorteil einer weitaus feineren Führung der Instrumente und verbesserter beweglicherer Instrumente. Hiermit verbunden sind bessere Sichtverhältnisse und ein optimierter Arbeitsplatz für den Operateur. Nachteil ist, dass dies mit einem erheblichen Anstieg der Kosten einhergeht und auch diese Operationstechnik eine hohe operative Kompetenz erfordert. Verglichen mit der laparoskopischen Prostatektomie zeigte sich in einem systemischen Review bei der roboterassistierten Prostatektomie eine niedrigere perioperative Morbidität und ein geringeres Risiko für positive Resektionsränder (Ramsay et al. 2012) sowie in einer 2011 veröffentlichten, randomisierten Studie bessere Kontinenz- und Potenzraten nach roboterassistierter (Asimakopoulos et al. 2011). Verglichen mit der offenen Operation zeigten sich bezüglich der Rate an positiven chirurgischen Resektionsrändern studienabhängig keine Unterschiede (Nuttall et al. 2004; Tooher et al. 2006). Zusammenfassend sei zu sagen, dass bei nur begrenzt vorliegenden evidence-based Daten zum direkten Vergleich der Operationsarten und postoperativen Komplikationen, die Komplikationsrate insbesondere von den Erfahrungen des Operateurs, unabhängig von der gewählten Operationsart, abhängt (Ficarra et al. 2009). Somit wird auch in den aktuellen S3-Leitlinien keine klare Empfehlung zugunsten einer Operationsart gegeben (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

### **2.6.2.3. Pelvine Lymphadenektomie**

Die pelvine Lymphadenektomie ist die einzige Prozedur, die den Befall der pelvinen Lymphknoten nachweisen bzw. ausschließen kann. Dieses kann entweder durch einen intraoperativen Schnellschnitt oder eine präoperative diagnostische Lymphadenektomie erfolgen. Bei der Standard Lymphadenektomie sollte mindestens das Gebiet der Fossa obturatoria sowie medial der Arteria iliaca externa berücksichtigt werden. Da die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen mit der Ausdehnung der Lymphadenektomie steigt, sollte unter Berücksichtigung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses mindestens 10 Lymphknoten entnommen werden (Joslyn and Konety 2006). Bei der erweiterten Lymphadenektomie werden die Lymphknoten entlang der Arteriae iliacae externae, der Arteriae iliacae internae sowie die in der fossa obturatoria lokalisierten Lymphknoten entfernt. Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher. Der Patient sollte eine zusätzliche hormonablativ Therapie erhalten. Auf der anderen Seite bringt dieser Eingriff mögliche Komplikationen mit sich, wovon die Lymphozele mit bis zu 10,3% die häufigste darstellt (Briganti et al. 2006a). Bzgl. der Indikation sollten alle Patienten mit PCa über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden. Bei Patienten mit einem low-risk PCa (cT1c und PSA<10 und Gleason≤6) kann bei nur sehr niedriger Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall auf eine pelvine Lymphadenektomie verzichtet werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Dass die ausgedehnte Lymphadenektomie ohne adjuvante Maßnahme einen Überlebensvorteil für nodalpositive oder für nodalnegative Patienten mit sich bringt, konnte in keiner Studie gezeigt werden. Es existieren jedoch Hinweise, dass das progressionsfreie Überleben positiv beeinflusst wird (Joslyn and Konety 2006; Allaf et al. 2004; DiMarco et al. 2005). Aufgrund dieser nicht eindeutigen Datenlage in Bezug auf eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in dieser Risikogruppe wird in den S3 Leitlinien keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Gemäß den European Association of Urology (EAU) Guidelines sollte eine erweiterte Lymphadenektomie beim high-risk PCa sowie beim intermediate-risk PCa bei hohem Risiko (>5%) für einen Lymphknotenbefall erfolgen, um das tumorfreie Überleben zu verlängern (Heidenreich et al. 2011).

### **2.6.2.4. Nervenerhaltende Operationstechnik**

Es konnte gezeigt werden, dass die nervenerhaltende ("nerve-sparing") Operationstechnik (NSRP) entscheidend ist für die erektile Funktionserhaltung und das Kontinenz-Outcome (Gontero and Kirby 2005). Hierbei sollte ein – besser beide – neurovaskuläre Bündel erhalten werden. Die Entscheidung für bzw. gegen eine nervenerhaltende Operation sollte von der Möglichkeit einer R0-Resektion abhängig gemacht werden. Bei hoher Wahrscheinlichkeit einer R1-Situation durch nervenerhaltendes Vorgehen, sollte aufgrund des nachgewiesenen erhöhten Rezidiv-Risikos verzichtet werden (Swindle et al. 2008). Die deutsche Leitlinie nennt

keine klaren Kontraindikationen, die EAU hingegen empfiehlt keine NSRP bei hohem Risiko für extrakapsuläres Wachstum, d.h. bei T-Stadien cT3 und cT2c, Gleason-Score >7 oder mehr als eine positive Biopsie mit Gleason-Score  $\geq 7$  auf der ipsilateralen Seite (Leitlinienprogramm Onkologie 2019; Mottet et al. 2017; Heidenreich et al. 2011). Praktisch basiert die Indikation zur Durchführung einer nervenschonenden Operation (bilateral vs. unilateral vs. keine) und einer Lymphknotendissektion auf verschiedenen Nomogrammen, die die Wahrscheinlichkeit einer seitenbezogenen extraprostatatischen Ausdehnung und Lymphknoteninvasion vorhersagen (Steuber et al. 2006; Briganti et al. 2006). Dazu werden zur Ergänzung der onkologischen Sicherheit der NSRP heute bei fast jedem Patienten Schnellschnitte der laterorektalen Oberfläche der Prostata durchgeführt (Eichelberg et al. 2006).

In der Martini Klinik werden neben präoperative Nomogramme, die die seitenabhängige Wahrscheinlichkeit einer Organbegrenzung abschätzen, auch intraoperative Schnitte (Neurosafe) eingesetzt. Dieses dient zum einen zur Vermeidung positiver Operationsränder bei unzureichend indizierten nervenschonenden Eingriffen (d. h. bei Patienten mit Kapselpenetration) und zum anderen dazu, möglichst viele Kandidaten für die NSRP zu identifizieren und somit mögliche Nebenwirkungen auf das funktionelle Ergebnis zu minimieren.

#### **2.6.2.5. Intraoperativer Schnellschnitt (Neurosafe)**

Die intraoperative Gefrierschnitt-Analyse (IFS) des gesamten neurovaskulären Gewebes ermöglicht eine schnelle, aber umfassende histologische Beurteilung des chirurgischen Randes (SM) und erlaubt dem Chirurgen, intraoperativ die onkologische Sicherheit einer NSRP nachzuweisen. Die klinischen Auswirkungen der IFS-geführten Nervenschonung während der RP gelten als umstritten. Die Hauptkritikpunkte sind, dass IFS zeit- und ressourcenaufwendig ist, eine geringe Sensitivität und Spezifität aufweist und potenziell widersprüchliche onkologische Ergebnisse liefert (Heinrich et al. 2010; Gillitzer et al. 2011). Die Gefrierschnitte reichen vom Apex bis zur Basis des kompletten lateral-dorsalen Teils der Prostata. Die Seiten des Schnitts werden in verschiedenen Farben eingefärbt (Eichelberg et al. 2006). Werden Tumorzellen gefunden, die sich bis zur äußeren Oberfläche erstrecken, wird das entsprechende neurovaskuläre Bündel entfernt und ebenso sein angrenzendes Gewebe. Obwohl die Schnellschnittuntersuchung das Risiko positiver Operationsränder nicht hundertprozentig ausschließt, minimiert sie dieses Risiko ungemein. Eine systematische Anwendung dieses Ansatzes führt zu einer signifikanten Erhöhung der NS und einer signifikanten Reduktion der PSM in der RP. Darüber hinaus konnten Patienten mit einer R1 Resektion durch sekundäre Resektion des ipsilateralen neurovaskulären Gewebes in einen prognostisch günstigeren R0-Zustand überführt werden (Schlomm et al. 2012). Im Folgenden wird die Standard-Techniken der offenen NSRP der Martini-Klinik Hamburg dargestellt.

#### 2.6.2.6. Die Standard-Technik der offenen nervenschonenden radikalen Prostatektomie - Anleitung

Zur NSRP wird eine Spinalanästhesie und zusätzlich eine intravenöse Vollnarkose empfohlen. Inzision der endopelvinen Faszie und Präparation des dorsalen Venenkomplexes. Nach einer 8-10 cm langen medianen Hautinzision wird der retropubische Raum und das Cavum recii etabliert. Die endopelvine Faszie wird inzidiert und die Fasern des Musculus levator ani werden vorsichtig beiseitegeschoben. Um eine anteriore Fixierung zu gewährleisten bleiben die Fasern des Levator urethrae erhalten. Die Ansätze der Detrusorschürze (puboprostatishen Bänder) werden isoliert und anschließend scharf durchtrennt.

Um eine Schädigung der Nerven zu vermeiden, sollte während der gesamten Operation keine Koagulation in der Nähe des neurovaskulären Bündels oder auf der Oberfläche der Prostata durchgeführt werden. Distal der Prostata wird eine oberflächliche Schienennaht gelegt, die später zur selektiven Ligatur und zum Übernähen des Plexus verwendet wird. Die seitlichen Anteile der Faszie des Schließmuskels werden nicht berührt, da sie den Schließmuskel von dem neurovaskulären Bündel trennen. Dieser Fortsatz der ventralen Faszie des gestreiften Schließmuskels wird als Muellersche Bänder oder ischioprostatishen Bänder bezeichnet (Abb. 4).

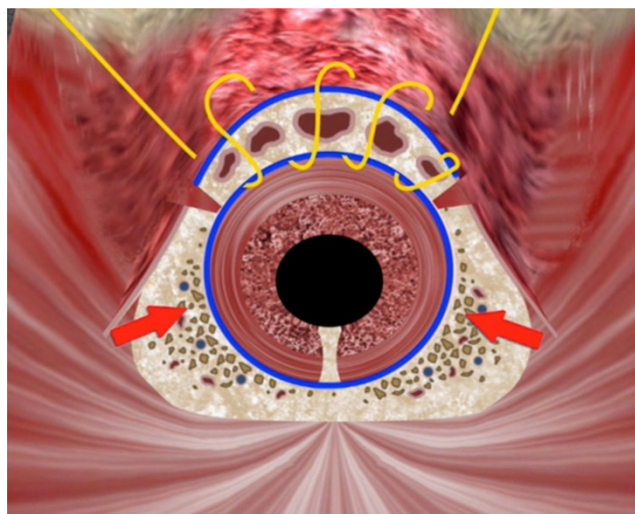


Abb.4: Nur die endopelvine Faszie und die Membran des äußeren Schließmuskels sind innerhalb des übergenähten distalen Teils des dorsalen Venenkomplexes enthalten. Die Mueller'schen Bänder mit den angrenzenden neurovaskulären Bündeln unterhalb der 10-Uhr- und der 2-Uhr-Position sind mit roten Pfeilen markiert (Budäus et al. 2009).

Um Rückblutungen zu vermeiden, wird eine zusätzliche Vicryl 2/0-Naht in der Mittellinie der Prostata platziert. Der dorsale Venenkomplex, der sich zwischen der Fortsetzung der endopelvinen Faszie oben und der Faszie des zirkulären quergestreiften Schließmuskels unten befindet, wird in der Nähe des Apex der Prostata inzidiert. Es erfolgt eine Dissektion ohne Ligatur, bis die Faszie des äußeren Schließmuskels sichtbar ist. Es ist darauf zu achten, dass die darunter liegenden Muskelfasern des äußeren Schließmuskels intakt bleiben. Die selektive Naht der distalen Anteile des dorsalen Venenkomplexes zwischen 10 und 2 Uhr umfasst zwei Schichten: Der ventrale Teil des dorsalen Venenkomplexes besteht aus der

Fortsetzung der endopelvinen Faszie; der dorsale Teil wird von der Faszie des äußeren Schließmuskels bedeckt. Dieses selektive Vorgehen garantiert, dass weder funktionelles Gewebe der Sphinkterfasern noch der Harnröhre in die Ligatur mit einbezogen werden und eine Traktion auf das angrenzende Gewebe vermieden wird (Abb. 5). Da die Mehrzahl der Nerven angrenzend auf dem lateralen und unteren Teil der Prostata verlaufen, beginnt die Dissektion der neurovaskulären Bündel mit der Inzision der parapelvinen Faszie hoch oben auf der anterioren Seite der Prostata. Anschließend werden die neurovaskulären Bündel mobilisiert und lateralisiert, bevor die Urethra disseziert wird (Abb. 5).

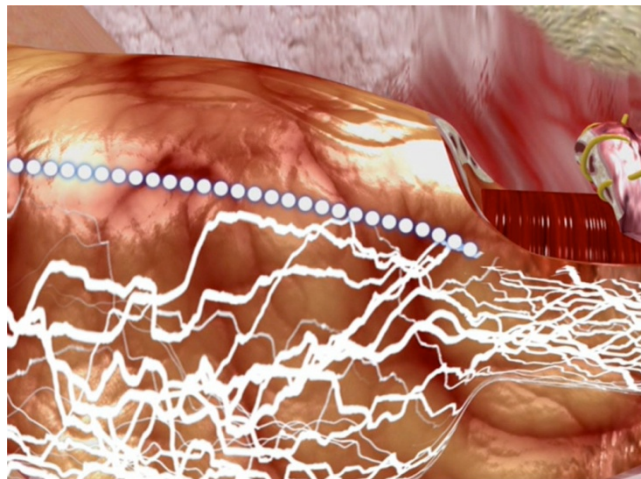


Abb. 5: Längsschnitt durch die Prostata; die meisten Fasern der neurovaskulären Bündel verlaufen benachbart auf den seitlichen und unteren Teilen der Prostata, daher sollte die Dissektion apikal auf der Prostata beginnen (Budäus et al. 2009).

Zur akribischen Dissektion wird die anhängende Levator- und periprostatiche Faszie am vorderen Teil der Prostata oberhalb der 10-Uhr- und der 2-Uhr-Position vorsichtig angehoben, inzidiert und mit kleinen Overholt-Klemmen unterminiert. Darunter liegt der areoläre Raum, einschließlich der Nerven, des Fettgewebes und der kleinen tetherierenden Gefäße. In der rechten Dissektionsebene sieht man die glänzende, glatte, reflektierende Oberfläche der Prostatakapsel. Die über der Prostatakapsel liegenden Venen sind unterminiert und dienen als gute Landmarke. Die neurovaskulären Bündel werden vorsichtig und behutsam mit der stumpfen Spitze der Schere seitlich nach unten geschoben und die dissezierten Faszien und Gefäße werden geclippt. Zur Kontrolle der arteriellen Blutung werden 3 oder 5mm-Titanclips oder selektive Nähte verwendet. Bei kleineren Blutungen wird keine Hämostase durchgeführt. Um Zug auf das neurovaskulären Bündel zu vermeiden und die Prostatastielchen freizulegen, ist die Grenze für die Freilegung distal der periurethrale Bereich bis 3-5 cm proximal der Prostatabasis in das perivesikale Fett. Die Präparation des Schließmuskels und der Harnröhre beginnt am Apex der Prostata. Ziel ist es möglichst viel funktionelles Gewebe zu erhalten. Fasern des zirkulär gestreiften Schließmuskels, die den Apex außerhalb der Prostata bedecken, werden mit einer stumpfen Schere vorsichtig nach distal geschoben, bis die länglichen glatten Muskelfasern sichtbar werden. Anschließend werden die längs



verlaufenden, glatten Muskelfasern, die innerhalb der Prostata verlaufen, durchtrennt. Die Durchtrennung der longitudinalen Fasern erfolgt ca. 3 mm innerhalb der Prostata, kranial der Prostataspitze. Verbleibende Muskelfasern werden zur Schonung vorsichtig nach distal geschoben. Dann wird die Urethra inzidiert und die Präparation auf zwei Drittel ihres Umfangs durchgeführt. Indem die subtile Dissektion mit den Fasern beginnt, die den Apex der Prostata bedecken, wird die gesamte Länge der funktionellen Urethra erhalten (Abb. 6).

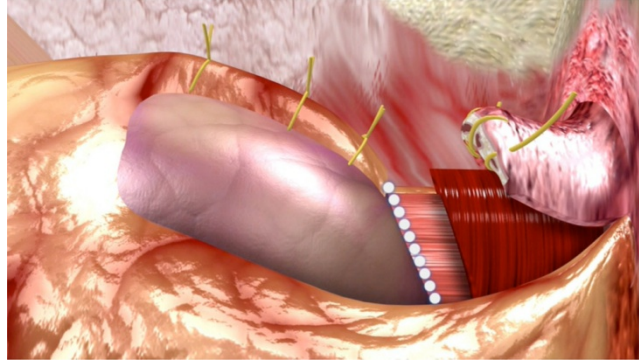


Abb. 6: Präparation des Apex und des Schließmuskels, wobei die zirkulären und longitudinalen Muskelfasern sehr nahe am Apex der Prostata durchtrennt werden, um eine maximale Länge des funktionellen Gewebes zu gewährleisten (Budäus et al. 2009).

In der 1-Uhr- und 11-Uhr-Position wird das Nahtmaterial durch den ligierten dorsalen Venenkomplex geführt, der als Anker dient. Anschließend wird die Nadel durch einen kleinen Teil der Schleimhaut der Harnröhre geführt. Der Rest der Urethra wird vollständig präpariert und die unteren Anastomosennähte werden in der 3-Uhr-, 9-Uhr- und 6-Uhr-Position gesetzt. Ähnlich der von Rocco et al. beschriebenen Technik, fixiert die Naht an der 6-Uhr-Position den dorsalen Teil des Schließmuskels am DF und der Raphe des Schließmuskels zur Traktion der gesamten membranösen Harnröhre (Rocco et al. 2007).

Die Detrusorfaszie (DF), die im apikalen Bereich in situ belassen wird, wird im basalen Bereich zur Präparation der Samenblasen inzidiert. Bei der Inzision der DF wird ein ventraler Teil dieser Faszie am Präparat belassen, um positive Operationsränder zu vermeiden. Die Spitzen der Samenblasen werden identifiziert, und die angrenzenden Gefäße werden abgeklemmt und seziiert. Die DF, die die Samenblasen bedeckt, wird im Inneren belassen, da sie die neurovaskulären Bündel schützt. Es wird keine Koagulation durchgeführt, um die Integrität der Nerven zu erhalten, die in der Nähe der Spitzen der Samenblasen verlaufen. Falls erforderlich, wird der Blasenausgang mit einer Tennisschlägernahrt unter Eversion der Schleimhaut verengt. Das Operationsfeld wird kontrolliert; falls Blutungen in der Nähe des neurovaskulären Bündels auftreten, werden diese mit Nähten oder Clips kontrolliert. Die fünf Anastomosennähte werden durch die umgestülpte Blaseschleimhaut gelegt und in einer Ein-Knoten-Technik abgebunden, um eine Beeinträchtigung der Blutversorgung zu vermeiden. Diese Technik führt zu einer Strikturrate von <1%. Die Wunde wird geschlossen und die Haut mit einer selbst-

resorbierbaren intrakutanen Naht verschlossen, was zu guten kosmetischen Ergebnissen führt (Budäus et al. 2009).

### **2.6.2.7 Nachsorge**

Die Nachsorge verfolgt das Ziel, ein biochemisches Rezidiv frühzeitig zu erkennen. Definiert ist es als ein mindestens zweimal gemessener PSA-Wert Anstieg von  $> 0,2\text{ng/l}$  nach RP (Stephenson et al. 2006; Amling et al. 2001). Wenn die kurative Therapie aus einer alleinigen Strahlentherapie besteht, wird bei einem in mindestens 2 Messungen bestätigter PSA-Anstieg von  $> 2\text{ng/ml}$  über dem postinterventionellen PSA-Nadir, also dem PSA Tiefpunkt, von einem biochemischen Rezidiv gesprochen (Phoenix-Definition) (Roach et al. 2006). Der Unterschied liegt darin, dass bei der Radiatio im Gegensatz zur RP Prostatagewebe im Körper verbleibt und es somit keinen echten Nullwert gibt. Bei asymptomatischen Patienten sollten die Untersuchungen innerhalb von zwölf Wochen nach Ende der Therapie und innerhalb der ersten zwei Jahre vierteljährlich, im 3. und 4. Jahr halbjährlich und vom 5. Jahr an in jährlichen Intervallen wiederholt werden. Bildgebende Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn therapeutische Maßnahmen möglich sind und/oder Symptome bestehen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Da ein PSA-Anstieg sowohl durch ein lokales Rezidiv als auch durch Metastasen hervorgerufen werden kann, hilft die PSA-Verdoppelungszeit, der Gleason-Score sowie die Latenzzeit zur primären Therapie bei der Unterscheidung. Hierbei gilt, dass eine kurze Verdoppelungszeit, ein Gleason-Score  $>7$  und ein kurzes Intervall zur Primärtherapie eine systemische Progression wahrscheinlicher machen (Pound et al. 1999; Scattoni et al. 2007).

## **3. Patienten und Methoden**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse.

### **3.1 Patientengruppe**

Es wurden insgesamt Daten von 18 427 konsekutiven Patienten, welche sich einer RP in der Martini-Klinik von Januar 2002 bis Oktober 2014 unterzogen hatten, retrospektiv analysiert. Patienten mit einer unilateralen NSRP ( $n=4485$ ), einer Salvageprostatektomie ( $n=70$ ) oder einem fehlendem Follow-up ( $n=1339$ ) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Daten wurden prospektiv in einer vom institutionellen Expertenausschuss genehmigten Datenbank gesammelt. Die Funktionsdaten wurden mittels selbstverwalteter Fragebögen bewertet. Die RP wurde, wie zuvor beschrieben, mit einem offenen retropubischen Zugang oder einem roboterassistierten laparoskopischen Zugang durchgeführt (Budäus et al. 2009; Schlomm et al. 2011). Die folgenden drei Patientengruppen wurden untersucht:

- Patienten mit bilateraler nervenschonender (NS) RP,
- Patienten mit primärer bilateraler nicht nervenschonender (NNS) RP und

- Patienten mit bilateraler sekundärer Resektion der NVB für positive Gefrierschnitt-Ergebnisse nach einer initialen bilateralen nervenschonenden (secNNS) RP.

Die Kontinenz wurde definiert als die Verwendung von 0 oder 1 Vorlagen pro Tag.

### **3.2 Statistik**

Die Basischarakteristika zwischen den drei Patientengruppen wurden mit dem likelihood ratio Chi-Quadrat-Test verglichen. Zuerst erfolgte der Vergleich des funktionellen Ergebnisses in den drei untersuchten Patientengruppen, indem die Verwendung von Vorlagen in 24 Stunden, in einer Woche, drei Monaten und in einem Jahr nach der RP unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests verglichen wurden. In einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse, welche das Alter bei der Operation, das Prostatavolumens und das Operationsjahr als Confounder mit einschloss, wurde die Kontinenz, definiert als keine oder eine Sicherheitsvorlage, in den untersuchten Patientengruppen verglichen. Die Validierung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der Propensity-Score-Matching-Analyse (paarweise Zuordnung auf Basis von Neigungsscores). Die Propensity-Score-Matching-Analyse wurde in einem Regressionsmodell unter Verwendung von Alter, Prostatavolumen und Operationsjahr als Kovariablen durchgeführt. Basierend auf den geschätzten Propensity Scores wurde ein Patient aus der NS- oder NNS-Gruppe mit einem Patienten aus der secNNS-Gruppe durch Caliper Matching (Austin 2011, 2009) zugeordnet (bestmögliche Übereinstimmung). Hierfür wurde das R-Paket „nonrandom“ verwendet (R Project for Statistical Computing, [www.R-project.org](http://www.R-project.org)). Hierbei erfolgte das Auswahlverfahren so, dass jeder Patient nur einmal ausgewählt wurde. Nach dem Matching wurden die Unterschiede in den Kontinenzraten eine Woche, drei Monate und zwölf Monate nach RP zwischen den Studiengruppen bewertet. Alle Tests waren zweiseitig und p-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Die statistischen Analysen wurden mit der Software JMP, Version 9.0.2 (SAS, USA) und RStudio, Version 0.98.945 (<http://www.rstudio.com>), einer integrierten Umgebungsentwicklung für R (<http://www.R-project.org>, Version 3.1.0), durchgeführt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Klinische und pathologische Merkmale**

Die klinischen und pathologischen Merkmale der Patienten vor und nach der propensity matched Analyse werden in Tabelle 8 verglichen. Das mediane Alter in der gesamten Gruppe betrug 64 Jahre (IQR 59 - 68). Bilaterale nervenschonende (NS) RP wurde bei 11204 Patienten (89,4%), nicht-nervenschonende (NNS) RP bei 1128 Patienten (9,0%) und nervenschonende RP mit bilateraler sekundärer Resektion der NVB (secNNS) bei 201 Patienten (1,6%) durchgeführt.

| Parameter            | overall | NS           | secNNS     | NNS         | p value |
|----------------------|---------|--------------|------------|-------------|---------|
| Patients             | 12533   | 11204 (89.4) | 201 (1.6)  | 1128 (9)    |         |
| Surgery Technique    |         |              |            |             |         |
| RARP                 | 1731    | 1582 (14.1)  | 41 (20.4)  | 108 (9.6)   | <0.001  |
| open RP              | 10802   | 9622 (85.9)  | 160 (79.6) | 1020 (90.4) |         |
| Age at surgery       |         |              |            |             |         |
| Median               | 64      | 64           | 66         | 67          | <0.001  |
| IQR                  | 59; 68  | 59; 68       | 60; 69     | 62; 70      |         |
| Prostate volume (ml) |         |              |            |             |         |
| Median               | 40      | 40           | 37.5       | 40          | 0.003   |
| IQR                  | 30; 54  | 30; 55       | 30; 48     | 30; 52      |         |
| Year of surgery      |         |              |            |             |         |
| 2002                 | 387     | 338 (3)      | 1 (0.5)    | 48 (4.3)    | <0.001  |
| 2003                 | 447     | 420 (3.7)    | 0 (0)      | 27 (2.4)    |         |
| 2004                 | 546     | 525 (4.7)    | 2 (1)      | 19 (1.7)    |         |
| 2005                 | 573     | 527 (4.7)    | 3 (1.5)    | 43 (3.8)    |         |
| 2006                 | 756     | 676 (6)      | 3 (1.5)    | 77 (6.8)    |         |
| 2007                 | 924     | 821 (7.3)    | 14 (7)     | 89 (7.9)    |         |
| 2008                 | 1128    | 990 (8.8)    | 13 (6.5)   | 125 (11.1)  |         |
| 2009                 | 1215    | 1052 (9.4)   | 28 (13.9)  | 135 (12)    |         |
| 2010                 | 1416    | 1246 (11.1)  | 27 (13.4)  | 143 (12.7)  |         |
| 2011                 | 1419    | 1288 (11.5)  | 19 (9.5)   | 112 (9.9)   |         |
| 2012                 | 1366    | 1230 (11)    | 27 (13.4)  | 109 (9.7)   |         |
| 2013                 | 1326    | 1174 (10.5)  | 33 (16.4)  | 119 (10.5)  |         |
| 2014                 | 1030    | 917 (8.2)    | 31 (15.4)  | 82 (7.3)    |         |
| pre-operative PSA    |         |              |            |             |         |
| <4                   | 1711    | 1587 (14.7)  | 11 (5.8)   | 113 (10.3)  | <0.001  |
| 4-10                 | 7558    | 7115 (65.8)  | 108 (56.5) | 335 (30.7)  |         |
| 10-20                | 2075    | 1759 (16.3)  | 40 (20.9)  | 276 (25.3)  |         |
| >20                  | 753     | 353 (3.3)    | 32 (16.8)  | 368 (33.7)  |         |
| pT-stage             |         |              |            |             |         |
| pT2                  | 9664    | 9387 (83.9)  | 38 (18.9)  | 239 (21.2)  | <0.001  |
| pT3a                 | 1645    | 1262 (11.3)  | 102 (50.7) | 281 (25)    |         |
| pT3b                 | 1161    | 538 (4.8)    | 55 (27.4)  | 568 (50.5)  |         |
| pT4                  | 45      | 2 (0)        | 6 (3)      | 37 (3.3)    |         |
| pN-status            |         |              |            |             |         |
| Nx                   | 5414    | 5326 (47.7)  | 12 (6)     | 76 (6.8)    | <0.001  |
| N0                   | 6361    | 5613 (50.3)  | 155 (77.1) | 593 (52.7)  |         |
| N+                   | 719     | 229 (2.1)    | 34 (16.9)  | 456 (40.5)  |         |
| Gleason              |         |              |            |             |         |
| 3+3                  | 3438    | 3398 (30.4)  | 5 (2.5)    | 35 (3.1)    | <0.001  |
| 3+4                  | 6947    | 6518 (58.3)  | 121 (60.2) | 308 (27.5)  |         |
| 4+3                  | 1471    | 1052 (9.4)   | 45 (22.4)  | 374 (33.3)  |         |
| 4+4                  | 641     | 206 (1.8)    | 30 (14.9)  | 405 (36.1)  |         |
| Surgical margin      |         |              |            |             |         |
| R0                   | 10411   | 9742 (87.1)  | 125 (62.2) | 544 (48.3)  | <0.001  |
| R1                   | 2106    | 1448 (12.9)  | 76 (37.8)  | 582 (51.7)  |         |

IQR = interquartile range; NNS = non-nerve sparing; NS = nerve sparing; secNNS = secondary non-nerve-sparing; PSA = prostate-specific antigen; RARP = robot-assisted radical prostatectomy; RP = radical prostatectomy

Tab. 8: Klinische und pathologische Merkmale des gesamten Patientenkollektivs

## 4.2. Kontinenzraten

In der nicht adjustierten Analyse betrug die Harnkontinenzrate (definiert als 0 oder 1 Vorlage) nach 1 Woche/ 3 Monaten/ 12 Monaten nach der Operation in der NS-Gruppe 59,8%/ 76,2%/ 85,4%, in der secNNS-Gruppe 39,5%/ 59,5%/ 87,0% und in der NNS Gruppe 29,1%/ 52,8%/ 70,5% (Tabelle 9, Abb. 7).

| Timepoint | No. of pads, in 24h | NS          | secNNS    | NNS        | p value* | p value# |
|-----------|---------------------|-------------|-----------|------------|----------|----------|
| 1 week    | 0 or 1 safety       | 3315 (59.8) | 49 (39.5) | 125 (29.1) | <0.001   | 0.004    |
|           | 2                   | 1033 (18.6) | 31 (25.0) | 73 (17.0)  |          |          |
|           | 3                   | 601 (10.8)  | 18 (14.5) | 88 (20.5)  |          |          |
|           | ≥4                  | 594 (10.7)  | 26 (21.0) | 144 (33.5) |          |          |
| 3 months  | 0 or 1 safety       | 3172 (76.2) | 44 (59.5) | 152 (52.8) | 0.02     | 0.23     |
|           | 1-2                 | 780 (18.7)  | 23 (31.1) | 82 (28.5)  |          |          |
|           | 3-5                 | 184 (4.4)   | 6 (8.1)   | 42 (14.6)  |          |          |
|           | >5                  | 26 (0.6)    | 1 (1.4)   | 12 (4.2)   |          |          |
| 1 year    | 0                   | 5269 (70.8) | 74 (68.5) | 365 (50.6) | 0.45     | 0.001    |
|           | 1 safety            | 1087 (14.6) | 20 (18.5) | 144 (19.9) |          |          |
|           | 1-2                 | 884 (11.9)  | 10 (9.3)  | 152 (21.1) |          |          |
|           | 3-5                 | 163 (2.2)   | 4 (3.7)   | 46 (6.4)   |          |          |
|           | >5                  | 34 (0.5)    | 0 (0)     | 15 (2.1)   |          |          |

\*NS vs. secNNS; # secNNS vs. NNS

Tab. 9: Anzahl der verwendeten Pads in den Patientengruppen NS, secNNS und NNS 1 Woche, 3 Monate und 1 Jahr nach der Operation in der gesamten, nicht-adjustierten Patientenkohorte.

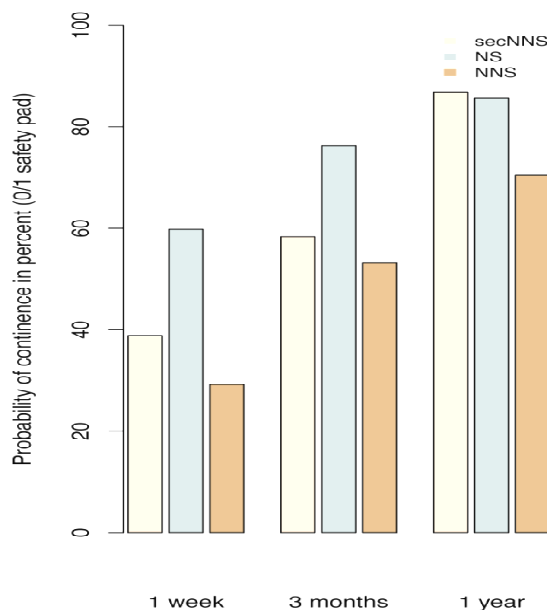


Abb. 7: Harnkontinenzrate in % nach 1 Woche/3 Monaten/12 Monaten nach der Operation in der NS-Gruppe, in der secNNS-Gruppe und in der NNS Gruppe

Beim Vergleich der NS- und der secNNS-Gruppe, die sich der gleichen Operationstechnik unterzogen hatten, waren die Kontinenzraten nach einer Woche und drei Monaten in der NS-Gruppe höher (59,8% gegenüber 39,5%,  $p < 0,0001$  und 76,2% gegenüber 59,5%,  $p = 0,018$ ). Die Harnkontinenzraten nach 12 Monaten postoperativ waren in beiden Gruppen vergleichbar (85,4% gegenüber 87,0%,  $p = 0,5$ ). Beim Vergleich der nicht nervenschonenden Studiengruppen mit initialem NNS (NNS) versus sekundärem NNS (secNNS) wies die secNNS-Gruppe dagegen nach 12 Monaten signifikant höhere Kontinenzraten auf (87,0% versus 70,5%,  $p = 0,001$ ). Auch nach einer Woche (39,5% und 29,1%,  $p = 0,004$ ) war die Kontinenzrate bei den Patienten mit sekundärem NNS im Vergleich zur Gruppe mit NNS überlegen. Die Kontinenzraten nach drei Monaten (59,5% und 52,8%,  $p = 0,23$ ) waren nur tendenziell besser, ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Eine multivariable logistische Regressionsanalyse zeigte eine höhere Wahrscheinlichkeit kontinent zu sein in der NS-Gruppe im Vergleich zur secNNS-Gruppe nach einer Woche und drei Monaten (Tabelle 10). Ein Jahr nach der Operation wurde kein statistischer Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden. NNS und secNNS zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Kontinenzrate nach einer Woche und drei Monaten. Allerdings bestand ein Jahr nach der Operation in der NNS-Gruppe eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit kontinent zu sein als in der secNNS-Gruppe (Tabelle 10).

| Parameter       | 1 week      |             |         | 3 months    |               |         | 1 year      |              |         |
|-----------------|-------------|-------------|---------|-------------|---------------|---------|-------------|--------------|---------|
|                 | Odd's ratio | CI, 95%     | p value | Odd's ratio | CI, 95%       | p value | Odd's ratio | CI, 95%      | p value |
| NS vs. secNNS   | 2.29        | 1.58 - 3.35 | <0.001  | 2.28        | 1.41 - 3.67   | 0.001   | 1.04        | 0.56 - 1.78  | 0.9     |
| NNS vs. secNNS  | 0.71        | 0.46 - 1.09 | 0.11    | 0.87        | 0.51 - 1.46   | 0.6     | 0.43        | 0.23 - 0.75  | 0.005   |
| Age at surgery  | 0.96        | 0.96 - 0.97 | <0.001  | 0.97        | 0.96 - 0.98   | <0.001  | 0.97        | 0.96 - 0.98  | <0.001  |
| Prostate volume | 0.998       | 0.996 - 1.0 | 0.18    | 0.998       | 0.995 - 1.001 | 0.3     | 0.996       | 0.99 - 0.999 | 0.005   |
| Year of surgery | 0.9         | 0.87 - 0.93 | <0.001  | 1.08        | 1.04 - 1.12   | <0.001  | 1.15        | 1.13 - 1.18  | <0.001  |

Tab. 10: Multivariable logistische Regressionsanalyse zur Bewertung der mit der Kontinenz assoziierten prognostischen Faktoren.

Propensity-Matching-Analysen bestätigten die Ergebnisse der multivariblen logistischen Regressionsanalysen für die Vergleiche 1) NS- versus secNNS-Gruppen und 2) die secNNS- und die NS-Gruppen für jeden der drei Zeitpunkte (eine Woche, drei Monate, 12 Monate) nach der OP.

| Parameter            | Propensity matched cohort 1 |            |                | Propensity matched cohort 2 |           |                |
|----------------------|-----------------------------|------------|----------------|-----------------------------|-----------|----------------|
|                      | NS                          | secNNS     | <i>p value</i> | secNNS                      | NNS       | <i>p value</i> |
| Patients             | 605 (83.3)                  | 121 (16.7) |                | 121 (50)                    | 121 (50)  |                |
| Age at surgery       |                             |            |                |                             |           |                |
| Median               | 66                          | 66         | 0.9            | 66                          | 65        | 0.8            |
| IQR                  | 60 - 69                     | 59 - 69    |                | 60 - 69                     | 60 - 69   |                |
| Prostate volume (ml) |                             |            |                |                             |           |                |
| Median               | 37                          | 37         | 0.8            | 37                          | 36        | 1.0            |
| IQR                  | 27 - 48                     | 30 - 45    |                | 30 - 45                     | 30 - 46   |                |
| Year of surgery      |                             |            |                |                             |           |                |
| 2008                 | 32 (5.3)                    | 8 (6.6)    | 1.0            | 8 (6.6)                     | 6 (5)     | 1.0            |
| 2009                 | 88 (14.5)                   | 17 (14)    |                | 17 (14)                     | 16 (13.2) |                |
| 2010                 | 111 (18.3)                  | 21 (17.4)  |                | 21 (17.4)                   | 19 (15.7) |                |
| 2011                 | 69 (11.4)                   | 14 (11.6)  |                | 14 (11.6)                   | 16 (13.2) |                |
| 2012                 | 90 (14.9)                   | 22 (18.2)  |                | 22 (18.2)                   | 22 (18.2) |                |
| 2013                 | 139 (23)                    | 25 (20.7)  |                | 25 (20.7)                   | 16 (13.2) |                |
| 2014                 | 32 (5.3)                    | 8 (6.6)    |                | 14 (11.6)                   | 13 (10.7) |                |

Tab. 11: Patientencharakteristik nach Propensity score Matching für den Vergleich der Kontinenz 1 Woche nach OP.

Es wurden 3 verschiedene Propensity Score Matching Analysen durchgeführt für die Zeitpunkte 1 Woche, 3 Monate und 1 Jahr nach OP. Deine Tabelle 11 beschreibt die Matching Kohorte für den Zeitpunkt 1 Woche. Es fehlen dann noch die Tabellen für die anderen Zeitpunkte. Und vor allem die Tabelle mit den Ergebnissen. Siehe folgend

| Parameter            | Propensity matched cohort 1 |             |                | Propensity matched cohort 2 |           |                |
|----------------------|-----------------------------|-------------|----------------|-----------------------------|-----------|----------------|
|                      | NS                          | secNNS      | <i>p value</i> | secNNS                      | NNS       | <i>p value</i> |
| Patients             | 360 (83.3)                  | 72 (16.7)   |                | 72 (50)                     | 72 (50)   |                |
| Age at surgery       |                             |             |                |                             |           |                |
| Median               | 66                          | 67          | 0.8            | 67                          | 66        | 1.0            |
| IQR                  | 61 - 70                     | 62 - 70     |                | 62 - 70                     | 60 - 70   |                |
| Prostate volume (ml) |                             |             |                |                             |           |                |
| Median               | 40                          | 40          | 0.6            | 40                          | 39        | 0.8            |
| IQR                  | 30.0 - 53.0                 | 31.3 - 47.3 |                | 31.3 - 47.3                 | 30 - 52   |                |
| Year of surgery      |                             |             |                |                             |           |                |
| 2006                 | 4 (1.1)                     | 1 (1.4)     | 1.0            | 1 (1.4)                     | 2 (2.8)   | 0.9            |
| 2007                 | 2 (0.6)                     | 1 (1.4)     |                | 1 (1.4)                     | 2 (2.8)   |                |
| 2008                 | 22 (6.1)                    | 3 (4.2)     |                | 3 (4.2)                     | 5 (6.9)   |                |
| 2009                 | 42 (11.7)                   | 9 (12.5)    |                | 9 (12.5)                    | 7 (9.7)   |                |
| 2010                 | 49 (13.6)                   | 11 (15.3)   |                | 11 (15.3)                   | 12 (16.7) |                |
| 2011                 | 46 (12.8)                   | 9 (12.5)    |                | 9 (12.5)                    | 9 (12.5)  |                |
| 2012                 | 59 (16.4)                   | 13 (18.1)   |                | 13 (18.1)                   | 8 (11.1)  |                |
| 2013                 | 132 (36.7)                  | 24 (33.3)   |                | 24 (33.3)                   | 26 (36.1) |                |
| 2014                 | 4 (1.1)                     | 1 (1.4)     |                | 1 (1.4)                     | 1 (1.4)   |                |

Tab. 12: Patientencharakteristik nach Propensity score Matching für den Vergleich der Kontinenz 3 Monate nach OP.

| Parameter            | Propensity matched cohort 1 |           |                | Propensity matched cohort 2 |           |                |
|----------------------|-----------------------------|-----------|----------------|-----------------------------|-----------|----------------|
|                      | NS                          | secNNS    | <i>p value</i> | secNNS                      | NNS       | <i>p value</i> |
| Patients             | 106 (50)                    | 106 (50)  |                | 106 (50)                    | 106 (50)  |                |
| Age at surgery       |                             |           |                |                             |           |                |
| Median               | 65                          | 66        | 0.7633         | 65                          | 65        | 0.733          |
| IQR                  | 60 - 69                     | 60 - 69   |                | 60 - 69                     | 60 - 69   |                |
| Prostate volume (ml) |                             |           |                |                             |           |                |
| Median               | 38                          | 38        | 0.8149         | 38                          | 40        | 0.337          |
| IQR                  | 28 - 49                     | 30 - 48   |                | 30 - 48                     | 30 - 52   |                |
| Year of surgery      |                             |           |                |                             |           |                |
| 2002                 | 3 (2.8)                     | 1 (0.9)   | 0.9334         | 1 (0.9)                     | 0 (0)     | 0.971          |
| 2003                 | 2 (1.9)                     | 2 (1.9)   |                | 0 (0)                       | 0 (0)     |                |
| 2004                 | 3 (2.8)                     | 3 (2.8)   |                | 2 (1.9)                     | 2 (1.9)   |                |
| 2005                 | 1 (0.9)                     | 3 (2.8)   |                | 3 (2.8)                     | 3 (2.8)   |                |
| 2006                 | 14 (13.2)                   | 13 (12.3) |                | 3 (2.8)                     | 4 (3.8)   |                |
| 2007                 | 9 (8.5)                     | 8 (7.5)   |                | 13 (12.3)                   | 11 (10.4) |                |
| 2008                 | 26 (24.5)                   | 22 (20.8) |                | 8 (7.5)                     | 7 (6.6)   |                |
| 2009                 | 11 (10.4)                   | 18 (17)   |                | 22 (20.8)                   | 28 (26.4) |                |
| 2010                 | 17 (16)                     | 17 (16)   |                | 18 (17)                     | 16 (15.1) |                |
| 2011                 | 11 (10.4)                   | 11 (10.4) |                | 17 (16)                     | 18 (17)   |                |
| 2012                 | 9 (8.5)                     | 8 (7.5)   |                | 11 (10.4)                   | 12 (11.3) |                |
| 2013                 | 3 (2.8)                     | 1 (0.9)   |                | 8 (7.5)                     | 5 (4.7)   |                |

Tab. 13: Patientencharakteristik nach Propensity score Matching für den Vergleich der Kontinenz 1 Jahr nach OP.

| Timepoint | No. of pads, in 24h | Propensity matched cohort 1 |           |                | Propensity matched cohort 2 |           |                |
|-----------|---------------------|-----------------------------|-----------|----------------|-----------------------------|-----------|----------------|
|           |                     | NS                          | secNNS    | <i>p value</i> | secNNS                      | NNS       | <i>p value</i> |
| 1 week    | 0 or 1 safety       | 335 (55.4)                  | 47 (38.8) | 0.004          | 47 (38.8)                   | 34 (28.1) | 0.053          |
|           | 2                   | 139 (23.0)                  | 31 (25.6) |                | 31 (25.6)                   | 23 (19.0) |                |
|           | 3                   | 53 (8.8)                    | 18 (14.9) |                | 18 (14.9)                   | 30 (24.8) |                |
|           | ≥4                  | 78 (12.9)                   | 25 (20.7) |                | 25 (20.7)                   | 34 (28.1) |                |
| 3 months  | 0 or 1 safety       | 268 (74.4)                  | 42 (58.3) | 0.058          | 42 (58.3)                   | 38 (52.8) | 0.089          |
|           | 1-2                 | 74 (20.6)                   | 23 (31.9) |                | 23 (31.9)                   | 16 (22.2) |                |
|           | 3-5                 | 16 (4.4)                    | 6 (8.3)   |                | 6 (8.3)                     | 16 (22.2) |                |
|           | >5                  | 2 (0.6)                     | 1 (1.4)   |                | 1 (1.4)                     | 2 (2.8)   |                |
| 1 year    | 0                   | 73 (68.9)                   | 73 (68.9) | 0.854          | 73 (68.9)                   | 53 (50)   | 0.027          |
|           | 1 safety            | 21 (19.8)                   | 19 (17.9) |                | 19 (17.9)                   | 27 (25.5) |                |
|           | 1-2                 | 10 (9.4)                    | 10 (9.4)  |                | 10 (9.4)                    | 16 (15.1) |                |
|           | 3-5                 | 2 (1.9)                     | 4 (3.8)   |                | 4 (3.8)                     | 7 (6.6)   |                |
|           | >5                  | 0 (0)                       | 0 (0)     |                | 0 (0)                       | 3 (2.8)   |                |

Tab. 14: Häufigkeiten nach dem Propensity Score Matching für die Anzahl der verwendeten Vorlagen zu den Zeitpunkten 1 Woche, 3 Monate und Jahr nach OP der Patienten in den NS-, secNNS- und NNS-Gruppen.

## 5. Diskussion

Trotz einer relativ umfangreichen Literatur, einschließlich einer kürzlich erschienenen Metaanalyse über den Einfluss nervenschonender Verfahren auf die post-RP-Kontinenz, ist der wahre Effekt des Erhalts der NVB auf die Kontinenz noch immer unklar. Dies liegt unter anderem daran, dass veröffentlichte Studien nicht nur die Erhaltung des NVB mit der Nichterhaltung derselben verglichen, sondern ebenfalls im selben Zuge die chirurgischen Eingriffe miteinander. Darüber hinaus zeigten



sich die vorhandenen Studien in Bezug auf andere Parameter, die die post-RP-Kontinenzraten beeinflussen, wie z.B. das Alter, eindeutig unausgewogen (Reeves et al. 2015). Um diese Limitierung aufzuheben, verglich die vorliegende Studie die Kontinenzraten bei Patienten mit und ohne NVB-Erhaltung, die sich ansonsten dem gleichen chirurgischen Vorgehen unterzogen. Darüber hinaus wurde die Methode des Propensity-Score-Matching verwendet, um inhärente Verzerrungen weiter auszuschließen. Während des letzten Jahrzehnts wurde die Mehrzahl der RPs in der Martini-Klinik-Institution mit der NeuroSAFE-Technik durchgeführt. Diese bringt mit sich, dass sowohl für die NS- als auch für die secNNS-Gruppe eine identische chirurgische Technik angewandt wird. Die Ausnahme besteht lediglich in der sekundären Resektion beider NVB in der letztgenannten Gruppe für positive Schnellschnittergebnisse (Schlomm et al. 2012). 2015 erfolgte von Reeves et al. eine ausgiebige Literaturrecherche mit anschließend durchgeführter Metaanalyse zu diesem Thema. Diese Meta-Analyse berichtete über Kontinenzraten 6 Wochen/ 3-4 Monaten/ 6 Monaten und nach 12 Monaten von 42,2%/ 64,8%/ 88,9%/ 83,9% bei NS-Patienten im Vergleich zu 26,8%/ 47,6%/ 69,8%/ 75,2% bei NS-Patienten (Reeves et al. 2015). Ein Unterschied in den Kontinenzraten zwischen den beiden Patientengruppen war in ihrer Meta-Analyse bis zu 6 Monate post-RP signifikant, aber nicht darüber hinaus.

Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Studie bei den Langzeitkontinenzraten (12 Monate) einen signifikanten Unterschied zwischen der NS- und der NNS-Gruppe (85,4% vs. 70,5%). Dieser unterschiedliche Befund könnte auf einen wichtigen Bias in den für die Metaanalyse verwendeten Studien zurückzuführen sein, der die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Reeves et al. dokumentierten signifikante Unterschiede in den Ausgangscharakteristika der verglichenen Gruppen. Darüber hinaus konnten die Autoren chirurgische Faktoren wie die Erfahrung des Chirurgen und Unterschiede in der Operationstechnik nicht kontrollieren (Reeves et al. 2015). Interessanterweise konnten wir sogar einen signifikanten Unterschied in der Langzeitkontinenz der secNNS- und NNS-Gruppen (87,0% vs. 70,5%), aber nicht der secNNS- und NS-Gruppen finden. Beim Vergleich der letztgenannten Gruppen, die exakt der gleichen Operationstechnik unterzogen wurden, waren die Kontinenzraten von einer Woche und von drei Monaten in der NS-Gruppe höher. Die Harninkontinenzraten nach 12 Monaten nach der Operation waren in beiden Gruppen ähnlich (87,0% gegenüber 85,4%). Im Gegensatz dazu erreichten Patienten mit einem anfänglich nicht nervenschonenden Zugang (NNS) keine Früh- und Langzeitkontinenzraten, die mit Patienten mit einem nervenschonenden chirurgischen Zugang und möglicher sekundärer Resektion von NVB (NS und secNNS) vergleichbar waren.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine akribische apikale Dissektion im Zusammenhang mit der nervenschonenden RP-Technik neben den NBI selbst eine wichtige Nervenversorgung des Harnröhrenschließmuskels schonen kann und für die Früh- und Langzeit-Harninkontinenz wichtig ist. Der Harnröhrenschließmuskel besteht aus einem inneren Schließmuskel des glatten Muskels und einem äußeren Rhabdosphinkter des Skelettmuskels (Koraitim 2008; Walz et al.

2010). Der glatte Muskel der Harnröhre wird durch autonome Äste innerviert (Akita, Sakamoto, and Sato 2003). Der Blasenverschluss durch Kontraktion des glatten Muskels wird durch sympathische Stimulation erreicht und führt zu Harninkontinenz und Verhinderung des Rückflusses des Ejakulats in die Blase (Kessler, Burkhard, and Studer 2007). Der Rhabdosphinkter wird vom Nervus pudendus versorgt (Reeves et al. 2015; Narayan et al. 1995). Narayan und Kollegen haben anatomische Studien an 18 erwachsenen männlichen Kadavern durchgeführt und gezeigt, dass der Rhabdosphinkter nach Abspaltung vom Nervus pudendus zusätzlich durch Äste in unmittelbarer Nähe der Prostataspitze, die vom Nervus dorsalis des Penis ausgehen, innerviert werden kann. In ähnlicher Weise untersuchten Song et al. 15 männliche Kadaver und fanden intrapelvine Äste des Nervus pudendus, die die membranöse Harnröhre innervieren und 5,3 +/- 1,8 mm von der Prostataspitze entfernt liegen (Song et al. 2010). Zvara et al. haben berichtet, dass die Nervenversorgung des gestreiften Harnröhrenschließmuskels sehr variabel ist und sowohl aus Ästen des Nervus pudendus als auch aus intrapelvinalen "extrapudendalen Nerven" besteht (Zvara et al. 1994). Kürzlich wurde beschrieben, dass kavernöse Nerven nicht auf die Periprostata-Region beschränkt sind, sondern auch den Rhabdosphinkter und das Perirektum kaudal bis zur Prostataspitze umfassen (Hinata et al. 2015). Zusammengefasst haben alle diese Studien die Annahme unterstützt, dass die sorgfältige apikale Dissektion im Zusammenhang mit der nervenschonenden RP-Technik und somit des Schutzes der beschriebenen Pudendusäste, nicht aber der Erhalt der NVB selbst, für die verbesserte Kontinenz bei diesen Patienten verantwortlich sein könnte. Darüber hinaus kann eine akribische apikale Dissektion auch den Erhalt einer längeren funktionellen Harnröhrenlänge aufgrund besserer Sichtbarkeit ermöglichen, was nachweislich mit verbesserten Kontinenzraten assoziiert ist (Schlomm et al. 2011; O'Donnell and Finan 1989; Paparel et al. 2009). Schlomm et al. beschrieben diesbezüglich eine modifizierte Operationstechnik zur Erhaltung der vollen funktionellen Länge der Harnröhre während der RP, die zu signifikant erhöhten Ergebnissen bei der frühen Harnkontinenz führte (Schlomm et al. 2011).

Unserer Kenntnis nach ist dies die erste Arbeit, die Daten von Patienten mit und ohne Nervenschonung, die sich ansonsten einem identischen chirurgischen Ansatz unterzogen haben, verwendet, um die Rolle von NVB für die post-RP-Kontinenz zu beurteilen. Um den Einfluss anderer Risikofaktoren der Post-RP-Kontinenz zu minimieren, haben wir darüber hinaus Alter, Prostatavolumen und Operationsjahr kontrolliert, die sich in unserer Studienpopulation als bekannte Risikofaktoren für Inkontinenz erwiesen (Mandel et al. 2015). Es gibt mehrere Einschränkungen für die vorliegende Studie. In erster Linie sind es die Einschränkungen, die retrospektiven Analysen und der Standort eines einzelnen Zentrums inhärent sind. Darüber hinaus ist es möglich, dass trotz einer übereinstimmenden Neigungsbewertung andere unbekannte Faktoren, die die Kontinenz beeinflussen, die Kontinenzraten beeinflusst haben. Außerdem haben wir den Resektionsstatus von NVB während der Operation elektrophysiologisch nicht beurteilt. Schließlich wurden alle RPs von erfahrenen Chirurgen durchgeführt, so dass sich die Ergebnisse

in anderen Zentren durchaus unterscheiden können. Trotz dieser Einschränkungen ist diese Studie unseres Wissens die erste, die eine Kontrolle der nervenschonenden Operationstechnik ermöglicht. Die vorgestellten Ergebnisse basieren auf einer großen Zahl von Patienten und liefern starke Hinweise darauf, dass die neurale Innervation des Harnröhrenschließmuskels nicht von den NVB abhängig ist.

### **5.1 Schlussfolgerung**

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die akribische apikale Dissektion im Zusammenhang mit der nervenschonenden RP-Technik und nicht die Erhaltung der NVB selbst einen positiven Einfluss auf die Langzeit-Harninkontinenzraten haben kann. Darüber hinaus bestätigen wir, dass die Erhaltung der NVB für eine frühe Kontinenz wichtig ist und daher ein nervenschonender Ansatz versucht werden sollte, wann immer er onkologisch sicher ist.

## **6. Zusammenfassung/ Summary**

In der vorliegenden Studie sollte analysiert werden, ob die unterschiedlichen Operationstechniken der nervenschonenden (NS) versus nicht-nervenschonenden (NNS) RP und nicht der Erhalt der NVB selbst für die Unterschiede in den Kontinenzraten verantwortlich sein könnten. Insgesamt wurden Daten von 18 427 Männern, die sich von 2002 bis 2014 in der Martini Klinik und somit in einem einzigen Zentrum mit hohem Aufkommen einer RP unterzogen, retrospektiv analysiert. Untersucht wurden Patienten mit beidseitiger NS-RP, mit primärer NNS-RP und mit beidseitiger sekundärer Resektion der NVB bei positivem Schnellschnittbefund nach einer initialen beidseitigen nervenschonend (secNNS) RP. Multivariable logistische Regressionsanalysen und Propensity-Score-Matching-Analysen, die für Alter, Prostatavolumen und Jahr der Operation adjustiert wurden, wurden durchgeführt, um Unterschiede in den Kontinenzraten nach RP zu bewerten. Die Kontinenz war definiert als die Verwendung von keiner oder einer Sicherheitseinlage pro Tag. Die Harnkontinenzraten nach der RP betragen nach 1 Woche, 3 Monaten und 12 Monaten 59,8 %, 76,2 % und 85,4 % in der NS-Gruppe, 39,5 %, 59,5 % und 87,0 % in der secNNS-Gruppe und 29,1 %, 52,8 % und 70,5 % in der NNS-Gruppe. Die Kontinenzraten 12 Monate nach der Operation unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patienten, die eine bilaterale NS hatten und den Patienten, die eine Resektion beider NVB nach einer initialen nervenschonenden Technik (secNNS) hatten. Im Gegensatz dazu hatte beim Vergleich der NNS-Studiengruppen mit initialer NNS versus secNNS die letztere Gruppe signifikant höhere Kontinenzraten nach 12 Monaten. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die sorgfältige apikale Dissektion, die mit der NS-RP-Technik verbunden ist, und nicht der Erhalt der NVB selbst, einen positiven Einfluss auf die langfristigen Harnkontinenzraten haben kann.

The purpose of our study was to analyze whether the different surgical techniques of nerve-sparing (NS) versus non-nerve-sparing (NNS) RP, rather than the preservation of the NVB themselves, might be responsible for the differences in continence rates. The data of a total of 18 427 men who underwent RP from 2002 to 2014 at Martini Clinic, a single high-volume center, were retrospectively analyzed. Patients with bilateral NS RP, with primary NNS RP, and with bilateral secondary resection of the NVB with positive frozen section findings after initial bilateral nerve-sparing (secNNS) RP were studied. A multivariable and propensity score matching analyses adjusted for age, prostate volume, and year of surgery were performed to assess differences in continence rates after RP. Continence was defined as the use of no or one safety per day. Urinary continence rates after RP were 59.8%, 76.2%, and 85.4% in the NS group, 39.5%, 59.5%, and 87.0% in the secNNS group, and 29.1%, 52.8%, and 70.5% in the NNS group at 1 week, 3 months, and 12 months. Continence rates 12 months after surgery were not significantly different between patients who had bilateral NS and those who had resection of both NBBs after an initial nerve-sparing technique (secNNS). In contrast, when comparing the NNS study groups with initial NNS versus secNNS, the latter group had significantly higher continence rates at 12 months. Our results suggest that meticulous apical dissection associated with the NS-RP technique, rather than preservation of the NVB themselves, may have a positive impact on long-term urinary continence rates.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

|        |   |  |
|--------|---|--|
| AFS    | = | Anterior Fibromuscular Stroma                                      |
| ASAP   | = | Atypical Small Acinar Proliferation                                |
| C      | = | Capsule of prostate (Prostatakapsel)                               |
| CT     | = | Computer-Tomographie   |
| DA     | = | Detrusor Apron (Detrusorschürze)                                   |
| DF     | = | Detrusor Faszie  |
| DRU    | = | Digital rektale Untersuchung                                       |
| DVC    | = | Dorsal Vascular Complex (Dorsaler Venenkomplex)                    |
| ED     | = | Ejaculatory Ducts (Ejakulationskanal)                              |
| FTAP   | = | Fascial Tendinous Arch of Pelvis (Faszien-Sehnenbogen des Beckens) |
| IDC-P  | = | Intraductales Carzinome of the Prostate                            |
| IQR    | = | Interquartile Range  |
| kDa    | = | kilo Dalton  |
| LA     | = | Levator Ani Muskel   |
| LAF    | = | Levator Ani Faszie   |
| MRT    | = | Magnetresonanz-Tomographie   |
| NCI    | = | National Cancer Institute  |
| NNS    | = | Nicht Nervenschonende  |
| NS     | = | Nervenschonende  |
| NVB    | = | Neurovaskuläres Bündel   |
| PB     | = | Pubic Bone (Schambein)   |
| PCa    | = | Prostatakarzinom   |
| PEF    | = | Parietal Endopelvine Faszie  |
| PET-CT | = | Positron Emissions Topographie                                     |
| PF     | = | Prostata Faszie  |
| pH     | = | pondus Hydrogenii  |
| PIN    | = | Prostatische Intraepitheliale Neoplasie                            |

|        |   |   |
|--------|---|---|
| PIVOT  | = | Prostate Cancer Intervention vs. Observation Trial          |
| PPF    | = | Periprostatistische Faszie / Parapelvische Faszie           |
| pPF    | = | posterioren Prostatafaszie                                  |
| PPL    | = | Puboprostatistisches Ligamentum/ Puboprostatistische Bänder |
| PSA    | = | Prostata-spezifischen Antigen                               |
| PV     | = | Pubovesikalen Bänder  |
| PZ     | = | Peripheral Zone   |
| R      | = | Rektum  |
| RARP   | = | Robot-Assisted Radical Prostatectomy                        |
| RP     | = | Radikale Prostatektomie                                     |
| RTE    | = | Real-Time-Ultraschall-Elastographie                         |
| secNNS | = | secondary Non-Nerve-Sparing                                 |
| SELECT | = | Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial              |
| SVF    | = | Seminal Vesicles Fascia / Samenbläschenfaszie               |
| TRUS   | = | Transrektale Ultraschalluntersuchung                        |
| TZ     | = | Transition Zone   |
| U      | = | Urethra   |
| U.S.   | = | United States   |
| UICC   | = | Union internationale contre le cancer                       |
| VEF    | = | Visceral Endopelvine Faszie.                                |
| WHO    | = | Weltgesundheitsorganisation                                 |

## 8. Literaturverzeichnis

- (NICE), National Collaborating Centre for Cancer and National Institute for Health and Clinical Excellence. 2008. 'Prostate Cancer: diagnosis and treatment.'
- Ahmadi, H., and S. Daneshmand. 2013. 'Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects', *BJU Int*, 111: 543-8.
- Akita, K., H. Sakamoto, and T. Sato. 2003. 'Origins and courses of the nervous branches to the male urethral sphincter', *Surg Radiol Anat*, 25: 387-92.
- Albertsen, P. C., J. A. Hanley, and J. Fine. 2005. '20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer', *Jama*, 293: 2095-101.
- Allaf, M. E., G. S. Palapattu, B. J. Trock, H. B. Carter, and P. C. Walsh. 2004. 'Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer', *J Urol*, 172: 1840-4.
- Amling, C. L., E. J. Bergstralh, M. L. Blute, J. M. Slezak, and H. Zincke. 2001. 'Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?', *J Urol*, 165: 1146-51.
- Asimakopoulos, A. D., C. T. Pereira Fraga, F. Annino, P. Pasqualetti, A. A. Calado, and C. Mugnier. 2011. 'Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy', *J Sex Med*, 8: 1503-12.
- Austin, P. C. 2009. 'Some methods of propensity-score matching had superior performance to others: results of an empirical investigation and Monte Carlo simulations', *Biom J*, 51: 171-84.
- . 2011. 'Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies', *Pharm Stat*, 10: 150-61.
- Balk, S. P., Y. J. Ko, and G. J. Bubley. 2003. 'Biology of prostate-specific antigen', *J Clin Oncol*, 21: 383-91.
- Bekelman, J. E., N. Mitra, J. Efstathiou, K. Liao, R. Sunderland, D. N. Yeboa, and K. Armstrong. 2011. 'Outcomes after intensity-modulated versus conformal radiotherapy in older men with nonmetastatic prostate cancer', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81: e325-34.
- Bill-Axelson, A., L. Holmberg, M. Ruutu, H. Garmo, J. R. Stark, C. Busch, S. Nordling, M. Häggman, S. O. Andersson, S. Bratell, A. Spångberg, J. Palmgren, G. Steineck, H. O. Adami, and J. E. Johansson. 2011. 'Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer', *N Engl J Med*, 364: 1708-17.
- Binder, J., and W. Kramer. 2001. 'Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy', *BJU Int*, 87: 408-10.
- Bishoff, J. T., G. Motley, S. A. Optenberg, C. R. Stein, K. A. Moon, S. M. Browning, E. Sabanegh, J. P. Foley, and I. M. Thompson. 1998. 'Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population', *J Urol*, 160: 454-8.
- Bolla, M., H. van Poppel, L. Collette, P. van Cangh, K. Vekemans, L. Da Pozzo, T. M. de Reijke, A. Verbaeys, J. F. Bosset, R. van Velthoven, J. M. Maréchal, P. Scalliet, K. Haustermans, and M. Piérart. 2005. 'Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)', *Lancet*, 366: 572-8.

- Bott, S. R., A. J. Birtle, C. J. Taylor, and R. S. Kirby. 2003. 'Prostate cancer management: (1) an update on localised disease', *Postgrad Med J*, 79: 575-80.
- Brawer, M. K., M. P. Chetner, J. Beatie, D. M. Buchner, R. L. Vessella, and P. H. Lange. 1992. 'Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen', *J Urol*, 147: 841-5.
- Briganti, A., F. K. Chun, A. Salonia, G. Zanni, V. Scattoni, L. Valiquette, P. Rigatti, F. Montorsi, and P. I. Karakiewicz. 2006. 'Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy', *Eur Urol*, 49: 1019-26; discussion 26-7.
- Budäus, L., H. Isbarn, T. Schlomm, H. Heinzer, A. Haese, T. Steuber, G. Salomon, H. Huland, and M. Graefen. 2009. 'Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy', *Eur Urol*, 56: 317-24.
- Chiang, A. S., D. A. Loblaw, V. Jethava, P. Sethukavalan, L. Zhang, D. Vesprini, A. Mamedov, R. Nam, and L. Klotz. 2013. 'Utility of 5-alpha-reductase inhibitors in active surveillance for favourable risk prostate cancer', *Can Urol Assoc J*, 7: 450-3.
- Cooperberg, M. R., J. W. Moul, and P. R. Carroll. 2005. 'The changing face of prostate cancer', *J Clin Oncol*, 23: 8146-51.
- Cornford, P., J. Bellmunt, M. Bolla, E. Briers, M. De Santis, T. Gross, A. M. Henry, S. Joniau, T. B. Lam, M. D. Mason, H. G. van der Poel, T. H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel, and N. Mottet. 2017. 'EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer', *Eur Urol*, 71: 630-42.
- Costello, A. J., M. Brooks, and O. J. Cole. 2004. 'Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves', *BJU Int*, 94: 1071-6.
- D'Amico A, V., C. M. Tempany, D. Schultz, R. A. Cormack, M. Hurwitz, C. Beard, M. Albert, H. Kooy, F. Jolesz, and J. P. Richie. 2003. 'Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate', *Urology*, 62: 1063-7.
- D'Amico, A. V., R. Whittington, S. B. Malkowicz, D. Schultz, K. Blank, G. A. Broderick, J. E. Tomaszewski, A. A. Renshaw, I. Kaplan, C. J. Beard, and A. Wein. 1998. 'Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer', *Jama*, 280: 969-74.
- de Bono, J. S., S. Oudard, M. Ozguroglu, S. Hansen, J. P. Machiels, I. Kocak, G. Gravis, I. Bodrogi, M. J. Mackenzie, L. Shen, M. Roessner, S. Gupta, and A. O. Sartor. 2010. 'Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial', *Lancet*, 376: 1147-54.
- Denham, J. W., A. Steigler, D. S. Lamb, D. Joseph, S. Turner, J. Matthews, C. Atkinson, J. North, D. Christie, N. A. Spry, K. H. Tai, C. Wynne, and C. D'Este. 2011. 'Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial', *Lancet Oncol*, 12: 451-9.
- DiMarco, D. S., H. Zincke, T. J. Sebo, J. Slezak, E. J. Bergstralh, and M. L. Blute. 2005. 'The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era', *J Urol*, 173: 1121-5.



- Dutch-Urological-Association. 2007. 'Prostate Cancer. Nation-wide guideline', Version 1.0.
- Eade, T. N., E. M. Horwitz, K. Ruth, M. K. Buyyounouski, D. J. D'Ambrosio, S. J. Feigenberg, D. Y. Chen, and A. Pollack. 2008. 'A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71: 338-45.
- Edwards, B. K., M. L. Brown, P. A. Wingo, H. L. Howe, E. Ward, L. A. Ries, D. Schrag, P. M. Jamison, A. Jemal, X. C. Wu, C. Friedman, L. Harlan, J. Warren, R. N. Anderson, and L. W. Pickle. 2005. 'Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment', *J Natl Cancer Inst*, 97: 1407-27.
- Eggert, T., W. Khaled, S. Wenske, H. Ermert, and J. Noldus. 2008. '[Impact of elastography in clinical diagnosis of prostate cancer. A comparison of cancer detection between B-mode sonography and elastography-guided 10-core biopsies]', *Urologe A*, 47: 1212-7.
- Eichelberg, C., A. Erbersdobler, A. Haese, T. Schlomm, F. K. Chun, E. Currilin, J. Walz, T. Steuber, M. Graefen, and H. Huland. 2006. 'Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy', *Eur Urol*, 49: 1011-6; discussion 16-8.
- Epstein, J. I. 2010. 'An update of the Gleason grading system', *J Urol*, 183: 433-40.
- Falkmer, U., J. Järhult, P. Wersäll, and E. Cavallin-Ståhl. 2003. 'A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases', *Acta Oncol*, 42: 620-33.
- Ferlay, J., I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, and F. Bray. 2015. 'Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012', *Int J Cancer*, 136: E359-86.
- Ficarra, V., G. Novara, W. Artibani, A. Cestari, A. Galfano, M. Graefen, G. Guazzoni, B. Guillonneau, M. Menon, F. Montorsi, V. Patel, J. Rassweiler, and H. Van Poppel. 2009. 'Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies', *Eur Urol*, 55: 1037-63.
- Freedman, M. L., C. A. Haiman, N. Patterson, G. J. McDonald, A. Tandon, A. Waliszewska, K. Penney, R. G. Steen, K. Ardlie, E. M. John, I. Oakley-Girvan, A. S. Whittemore, K. A. Cooney, S. A. Ingles, D. Altshuler, B. E. Henderson, and D. Reich. 2006. 'Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 14068-73.
- Gillitzer, R., C. Thüroff, T. Fandel, C. Thomas, J. W. Thüroff, W. Brenner, C. Wiesner, J. Jones, T. Hansen, and C. Hampel. 2011. 'Intraoperative peripheral frozen sections do not significantly affect prognosis after nerve-sparing radical prostatectomy for prostate cancer', *BJU Int*, 107: 755-59.
- Gontero, P., and R. S. Kirby. 2005. 'Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations', *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 8: 133-9.
- Gorin, M. A., C. T. Soloway, A. Eldefrawy, and M. S. Soloway. 2011. 'Factors that influence patient enrollment in active surveillance for low-risk prostate cancer', *Urology*, 77: 588-91.

- Gravis, G., J. M. Boher, F. Joly, M. Soulié, L. Albiges, F. Priou, I. Latorzeff, R. Delva, I. Krakowski, B. Laguerre, F. Rolland, C. Théodore, G. Deplanque, J. M. Ferrero, S. Culine, L. Mourey, P. Beuzeboc, M. Habibian, S. Oudard, and K. Fizazi. 2016. 'Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial', *Eur Urol*, 70: 256-62.
- Haas, G. P., N. Delongchamps, O. W. Brawley, C. Y. Wang, and G. de la Roza. 2008. 'The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies', *Can J Urol*, 15: 3866-71.
- Hamilton, R. J., and S. J. Freedland. 2011. '5- $\alpha$  reductase inhibitors and prostate cancer prevention: where do we turn now?', *BMC Med*, 9: 105.
- Heidenreich, A., J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, M. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H. P. Schmid, T. van der Kwast, T. Wiegel, and F. Zattoni. 2011. 'EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease', *Eur Urol*, 59: 61-71.
- Heinrich, E., G. Schön, F. Schiefelbein, M. S. Michel, and L. Trojan. 2010. 'Clinical impact of intraoperative frozen sections during nerve-sparing radical prostatectomy', *World J Urol*, 28: 709-13.
- Helpap, B., and L. Egevad. 2006. 'The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens', *Virchows Arch*, 449: 622-7.
- Hemminki, K., R. Rawal, and J. L. Bermejo. 2005. 'Prostate cancer screening, changing age-specific incidence trends and implications on familial risk', *Int J Cancer*, 113: 312-5.
- Hinata, N., G. Murakami, H. Miyake, S. Abe, and M. Fujisawa. 2015. 'Histological study of the cavernous nerve mesh outside the periprostatic region: anatomical basis for erectile function after nonnerve sparing radical prostatectomy', *J Urol*, 193: 1052-9.
- Hoogendam, A., F. Buntinx, and H. C. de Vet. 1999. 'The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis', *Fam Pract*, 16: 621-6.
- Hull, G. W., F. Rabbani, F. Abbas, T. M. Wheeler, M. W. Kattan, and P. T. Scardino. 2002. 'Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients', *J Urol*, 167: 528-34.
- Ilic, D., M. M. Neuberger, M. Djulbegovic, and P. Dahm. 2013. 'Screening for prostate cancer', *Cochrane Database Syst Rev*: Cd004720.
- Isbarn, H., M. Wanner, G. Salomon, T. Steuber, T. Schlomm, J. Köllermann, G. Sauter, A. Haese, H. Heinzer, H. Huland, and M. Graefen. 2010. 'Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era', *BJU Int*, 106: 37-43.
- Iversen, P., T. L. Tammela, S. Vaage, O. Lukkarinen, P. Lodding, T. Bull-Njaa, J. Viitanen, P. Hoisaeter, P. Lundmo, F. Rasmussen, J. E. Johansson, B. E. Persson, and K. Carroll. 2002. 'A randomised comparison of bicalutamide ('Casodex') 150 mg versus placebo as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care for early non-metastatic prostate cancer. First report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 6', *Eur Urol*, 42: 204-11.
- James, N. D., M. R. Sydes, N. W. Clarke, M. D. Mason, D. P. Dearnaley, M. R. Spears, A. W. Ritchie, C. C. Parker, J. M. Russell, G. Attard, J. de Bono, W. Cross, R. J. Jones, G. Thalmann, C. Amos, D. Matheson, R. Millman, M.

- Alzouebi, S. Beesley, A. J. Birtle, S. Brock, R. Cathomas, P. Chakraborti, S. Chowdhury, A. Cook, T. Elliott, J. Gale, S. Gibbs, J. D. Graham, J. Hetherington, R. Hughes, R. Laing, F. McKinna, D. B. McLaren, J. M. O'Sullivan, O. Parikh, C. Peedell, A. Protheroe, A. J. Robinson, N. Srihari, R. Srinivasan, J. Staffurth, S. Sundar, S. Tolan, D. Tsang, J. Wagstaff, and M. K. Parmar. 2016. 'Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial', *Lancet*, 387: 1163-77.
- Johns, L. E., and R. S. Houlston. 2003. 'A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk', *BJU Int*, 91: 789-94.
- Joslyn, S. A., and B. R. Konety. 2006. 'Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer', *Urology*, 68: 121-5.
- Kaatsch, Peter, Claudia Spix, Alexander Katalinic, Stefan Hentschel, Sabine Luttmann, Christa Stegmaier, Sandra Caspritz, Monika Christ, Anke Ernst, Juliane Folkerts, Jutta Hansmann, and Stefanie Klein. 2015. "Krebs in Deutschland 2011/2012." In, 156. Robert Koch-Institut.
- Kanagaraju, V., P. V. K. Ashlyin, N. Elango, and B. Devanand. 2020. 'Role of Transrectal Ultrasound Elastography in the Diagnosis of Prostate Carcinoma', *J Med Ultrasound*, 28: 173-78.
- Kessler, T. M., F. C. Burkhard, and U. E. Studer. 2007. 'Nerve-sparing open radical retropubic prostatectomy', *Eur Urol*, 51: 90-7.
- Klotz, L., L. Zhang, A. Lam, R. Nam, A. Mamedov, and A. Loblaw. 2010. 'Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer', *J Clin Oncol*, 28: 126-31.
- König, K., U. Scheipers, A. Pesavento, A. Lorenz, H. Ermert, and T. Senge. 2005. 'Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate', *J Urol*, 174: 115-7.
- Koraitim, M. M. 2008. 'The male urethral sphincter complex revisited: an anatomical concept and its physiological correlate', *J Urol*, 179: 1683-9.
- Kupelian, P. A., L. Potters, D. Khuntia, J. P. Ciezki, C. A. Reddy, A. M. Reuther, T. P. Carlson, and E. A. Klein. 2004. 'Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 58: 25-33.
- L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, and C. Wittekind. 2009. *TNM classification of malignant tumours* (John Wiley & Sons).
- Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. 2019. "Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registriernummer 043/022OL." In.
- Leitzmann, M. F., and S. Rohrmann. 2012. 'Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates', *Clin Epidemiol*, 4: 1-11.
- Lent, V., F. Baumbusch, and B. Weber. 2012. '[Criteria for errors in prostate-specific antigen diagnostics]', *Urologe A*, 51: 1558-61.
- Lilja, H., A. M. Cronin, A. Dahlin, J. Manjer, P. M. Nilsson, J. A. Eastham, A. S. Bjartell, P. T. Scardino, D. Ulmert, and A. J. Vickers. 2011. 'Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50', *Cancer*, 117: 1210-9.

- Lippman, S. M., E. A. Klein, P. J. Goodman, M. S. Lucia, I. M. Thompson, L. G. Ford, H. L. Parnes, L. M. Minasian, J. M. Gaziano, J. A. Hartline, J. K. Parsons, J. D. Bearden, 3rd, E. D. Crawford, G. E. Goodman, J. Claudio, E. Winquist, E. D. Cook, D. D. Karp, P. Walther, M. M. Lieber, A. R. Kristal, A. K. Darke, K. B. Arnold, P. A. Ganz, R. M. Santella, D. Albanes, P. R. Taylor, J. L. Probstfield, T. J. Jagpal, J. J. Crowley, F. L. Meyskens, Jr., L. H. Baker, and C. A. Coltman, Jr. 2009. 'Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)', *Jama*, 301: 39-51.
- Mandel, P., M. Graefen, U. Michl, H. Huland, and D. Tilki. 2015. 'The effect of age on functional outcomes after radical prostatectomy', *Urol Oncol*, 33: 203 e11-8.
- Miller, D. C., K. S. Hafez, A. Stewart, J. E. Montie, and J. T. Wei. 2003. 'Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base', *Cancer*, 98: 1169-78.
- Millin, T. 2002. 'Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique report on 20 cases. 1945', *J Urol*, 167: 976-9; discussion 80.
- Miyagawa, T., M. Tsutsumi, T. Matsumura, N. Kawazoe, S. Ishikawa, T. Shimokama, N. Miyanaga, and H. Akaza. 2009. 'Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images', *Jpn J Clin Oncol*, 39: 394-8.
- Mottet, N., J. Bellmunt, M. Bolla, E. Briers, M. G. Cumberbatch, M. De Santis, N. Fossati, T. Gross, A. M. Henry, S. Joniau, T. B. Lam, M. D. Mason, V. B. Matveev, P. C. Moldovan, R. C. N. van den Bergh, T. Van den Broeck, H. G. van der Poel, T. H. van der Kwast, O. Rouvière, I. G. Schoots, T. Wiegel, and P. Cornford. 2017. 'EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent', *Eur Urol*, 71: 618-29.
- Moyer, V. A. 2012. 'Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement', *Ann Intern Med*, 157: 120-34.
- Murphy, D. G., and A. J. Costello. 2013. 'How can the autonomic nervous system contribute to urinary continence following radical prostatectomy? A "boson-like" conundrum', *Eur Urol*, 63: 445-7.
- Narayan, P., B. Konety, K. Aslam, S. Aboseif, W. Blumenfeld, and E. Tanagho. 1995. 'Neuroanatomy of the external urethral sphincter: implications for urinary continence preservation during radical prostate surgery', *J Urol*, 153: 337-41.
- Nuttall, M., J. van der Meulen, N. Phillips, C. Sharpin, D. Gillatt, G. McIntosh, and M. Emberton. 2004. 'A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures', *J Urol*, 172: 2145-52.
- O'Donnell, P. D., and B. F. Finan. 1989. 'Continence following nerve-sparing radical prostatectomy', *J Urol*, 142: 1227-8; discussion 29.
- Okotie, O. T., K. A. Roehl, M. Han, S. Loeb, S. N. Gashti, and W. J. Catalona. 2007. 'Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only', *Urology*, 70: 1117-20.
- Oliffe, J. L., B. J. Davison, T. Pickles, and L. Mróz. 2009. 'The self-management of uncertainty among men undertaking active surveillance for low-risk prostate cancer', *Qual Health Res*, 19: 432-43.
- Orvieto, M. A., and V. R. Patel. 2009. 'Evolution of robot-assisted radical prostatectomy', *Scand J Surg*, 98: 76-88.

- Paparel, P., O. Akin, J. S. Sandhu, J. R. Otero, A. M. Serio, P. T. Scardino, H. Hricak, and B. Guillonneau. 2009. 'Recovery of urinary continence after radical prostatectomy: association with urethral length and urethral fibrosis measured by preoperative and postoperative endorectal magnetic resonance imaging', *Eur Urol*, 55: 629-37.
- Partin, A. W., M. W. Kattan, E. N. Subong, P. C. Walsh, K. J. Wojno, J. E. Oesterling, P. T. Scardino, and J. D. Pearson. 1997. 'Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update', *Jama*, 277: 1445-51.
- Partin, A. W., J. Yoo, H. B. Carter, J. D. Pearson, D. W. Chan, J. I. Epstein, and P. C. Walsh. 1993. 'The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer', *J Urol*, 150: 110-4.
- Pinsky, P. F., P. C. Prorok, K. Yu, B. S. Kramer, A. Black, J. K. Gohagan, E. D. Crawford, R. L. Grubb, and G. L. Andriole. 2017. 'Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years', *Cancer*, 123: 592-99.
- Potosky, A. L., J. Legler, P. C. Albertsen, J. L. Stanford, F. D. Gilliland, A. S. Hamilton, J. W. Eley, R. A. Stephenson, and L. C. Harlan. 2000. 'Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study', *J Natl Cancer Inst*, 92: 1582-92.
- Pound, C. R., A. W. Partin, M. A. Eisenberger, D. W. Chan, J. D. Pearson, and P. C. Walsh. 1999. 'Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy', *Jama*, 281: 1591-7.
- Qaseem, A., M. J. Barry, T. D. Denberg, D. K. Owens, and P. Shekelle. 2013. 'Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians', *Ann Intern Med*, 158: 761-69.
- Ramsay, C., R. Pickard, C. Robertson, A. Close, L. Vale, N. Armstrong, D. A. Barocas, C. G. Eden, C. Fraser, T. Gurung, D. Jenkinson, X. Jia, T. B. Lam, G. Mowatt, D. E. Neal, M. C. Robinson, J. Royle, S. P. Rushton, P. Sharma, M. D. Shirley, and N. Soomro. 2012. 'Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer', *Health Technol Assess*, 16: 1-313.
- Rebbeck, T. R. 2018. 'Prostate Cancer Disparities by Race and Ethnicity: From Nucleotide to Neighborhood', *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8.
- Reeves, F., P. Preece, J. Kapoor, W. Everaerts, D. G. Murphy, N. M. Corcoran, and A. J. Costello. 2015. 'Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: results of a systematic review and meta-analysis', *Eur Urol*, 68: 692-704.
- Richman, E. L., S. A. Kenfield, M. J. Stampfer, E. L. Giovannucci, and J. M. Chan. 2011. 'Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survival', *Cancer Prev Res (Phila)*, 4: 2110-21.
- Roach, M., 3rd, G. Hanks, H. Thames, Jr., P. Schellhammer, W. U. Shipley, G. H. Sokol, and H. Sandler. 2006. 'Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically

- localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65: 965-74.
- Robert-Koch-Institut, Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in, and Deutschland e.V. 2019. "Krebs in Deutschland 2015/2016." In, 92–95. Robert Koch-Institut.
- Rocco, F., L. Carmignani, P. Acquati, F. Gadda, P. Dell'Orto, B. Rocco, S. Casellato, G. Gazzano, and D. Consonni. 2007. 'Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter', *Eur Urol*, 52: 376-83.
- Ryan, C. J., M. R. Smith, J. S. de Bono, A. Molina, C. J. Logothetis, P. de Souza, K. Fizazi, P. Mainwaring, J. M. Piulats, S. Ng, J. Carles, P. F. Mulders, E. Basch, E. J. Small, F. Saad, D. Schrijvers, H. Van Poppel, S. D. Mukherjee, H. Suttman, W. R. Gerritsen, T. W. Flaig, D. J. George, E. Y. Yu, E. Efstathiou, A. Pantuck, E. Winqvist, C. S. Higano, M. E. Taplin, Y. Park, T. Kheoh, T. Griffin, H. I. Scher, and D. E. Rathkopf. 2013. 'Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy', *N Engl J Med*, 368: 138-48.
- Salman, J. W., I. G. Schoots, S. V. Carlsson, G. Jenster, and M. J. Roobol. 2015. 'Prostate Specific Antigen as a Tumor Marker in Prostate Cancer: Biochemical and Clinical Aspects', *Adv Exp Med Biol*, 867: 93-114.
- Salomon, G., J. Köllerman, I. Thederan, F. K. Chun, L. Budäus, T. Schlomm, H. Isbarn, H. Heinzer, H. Huland, and M. Graefen. 2008. 'Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy', *Eur Urol*, 54: 1354-62.
- Scattoni, V., M. Picchio, N. Suardi, C. Messa, M. Freschi, M. Roscigno, L. Da Pozzo, A. Bocciardi, P. Rigatti, and F. Fazio. 2007. 'Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy', *Eur Urol*, 52: 423-9.
- Schlomm, T., H. Heinzer, T. Steuber, G. Salomon, O. Engel, U. Michl, A. Haese, M. Graefen, and H. Huland. 2011. 'Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy', *Eur Urol*, 60: 320-9.
- Schlomm, T., P. Tennstedt, C. Huxhold, T. Steuber, G. Salomon, U. Michl, H. Heinzer, J. Hansen, L. Budäus, S. Steurer, C. Wittmer, S. Minner, A. Haese, G. Sauter, M. Graefen, and H. Huland. 2012. 'Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients', *Eur Urol*, 62: 333-40.
- Schröder, F. H., J. Hugosson, M. J. Roobol, T. L. Tammela, S. Ciatto, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, H. Lilja, M. Zappa, L. J. Denis, F. Recker, A. Páez, L. Määtänen, C. H. Bangma, G. Aus, S. Carlsson, A. Villers, X. Rebillard, T. van der Kwast, P. M. Kujala, B. G. Blijenberg, U. H. Stenman, A. Huber, K. Taari, M. Hakama, S. M. Moss, H. J. de Koning, and A. Auvinen. 2012. 'Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up', *N Engl J Med*, 366: 981-90.
- Schuessler, W. W., P. G. Schulam, R. V. Clayman, and L. R. Kavoussi. 1997. 'Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience', *Urology*, 50: 854-7.

- Song, L. J., H. K. Lu, J. P. Wang, and Y. M. Xu. 2010. 'Cadaveric study of nerves supplying the membranous urethra', *Neurourol Urodyn*, 29: 592-5.
- Stampf, S. 'nonrandom: Stratification and matching by the propensity score'.
- Steineck, G., A. Bjartell, J. Hugosson, E. Axén, S. Carlsson, J. Stranne, A. Wallerstedt, J. Persson, U. Wilderäng, T. Thorsteinsdottir, O. Gustafsson, M. Lagerkvist, T. Jiborn, E. Haglind, and P. Wiklund. 2015. 'Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery', *Eur Urol*, 67: 559-68.
- Stephenson, A. J., M. W. Kattan, J. A. Eastham, Z. A. Dotan, F. J. Bianco, Jr., H. Lilja, and P. T. Scardino. 2006. 'Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition', *J Clin Oncol*, 24: 3973-8.
- Steuber, T., M. Graefen, A. Haese, A. Erbersdobler, F. K. Chun, T. Schlom, P. Perrotte, H. Huland, and P. I. Karakiewicz. 2006. 'Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy', *J Urol*, 175: 939-44; discussion 44.
- Sweeney, C. J., Y. H. Chen, M. Carducci, G. Liu, D. F. Jarrard, M. Eisenberger, Y. N. Wong, N. Hahn, M. Kohli, M. M. Cooney, R. Dreicer, N. J. Vogelzang, J. Picus, D. Shevrin, M. Hussain, J. A. Garcia, and R. S. DiPaola. 2015. 'Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer', *N Engl J Med*, 373: 737-46.
- Swindle, P., J. A. Eastham, M. Ohori, M. W. Kattan, T. Wheeler, N. Maru, K. Slawin, and P. T. Scardino. 2008. 'Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens', *J Urol*, 179: S47-51.
- Tan, P. H., L. Cheng, J. R. Srigley, D. Griffiths, P. A. Humphrey, T. H. van der Kwast, R. Montironi, T. M. Wheeler, B. Delahunt, L. Egevad, and J. I. Epstein. 2011. 'International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins', *Mod Pathol*, 24: 48-57.
- Tannock, I. F., R. de Wit, W. R. Berry, J. Horti, A. Pluzanska, K. N. Chi, S. Oudard, C. Théodore, N. D. James, I. Turesson, M. A. Rosenthal, and M. A. Eisenberger. 2004. 'Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer', *N Engl J Med*, 351: 1502-12.
- Thompson, I. M., Jr., C. M. Tangen, J. Paradelo, M. S. Lucia, G. Miller, D. Troyer, E. Messing, J. Forman, J. Chin, G. Swanson, E. Canby-Hagino, and E. D. Crawford. 2006. 'Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial', *Jama*, 296: 2329-35.
- Thompson, I. M., C. M. Tangen, J. Paradelo, M. S. Lucia, G. Miller, D. Troyer, E. Messing, J. Forman, J. Chin, G. Swanson, E. Canby-Hagino, and E. D. Crawford. 2009. 'Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial', *J Urol*, 181: 956-62.
- Thompson, I., J. B. Thrasher, G. Aus, A. L. Burnett, E. D. Canby-Hagino, M. S. Cookson, A. V. D'Amico, R. R. Dmochowski, D. T. Eton, J. D. Forman, S. L. Goldenberg, J. Hernandez, C. S. Higano, S. R. Kraus, J. W. Moul, and C. M. Tangen. 2007. 'Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update', *J Urol*, 177: 2106-31.
- Tooher, R., P. Swindle, H. Woo, J. Miller, and G. Maddern. 2006. 'Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies', *J Urol*, 175: 2011-7.

- van den Bergh, R. C., M. L. Essink-Bot, M. J. Roobol, F. H. Schröder, C. H. Bangma, and E. W. Steyerberg. 2010. 'Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer?', *J Urol*, 183: 1786-91.
- Viani, G. A., E. J. Stefano, and S. L. Afonso. 2009. 'Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74: 1405-18.
- Walsh, P. C. 2007. 'The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy', *J Urol*, 177: 1632-5.
- Walz, J., A. L. Burnett, A. J. Costello, J. A. Eastham, M. Graefen, B. Guillonneau, M. Menon, F. Montorsi, R. P. Myers, B. Rocco, and A. Villers. 2010. 'A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy', *Eur Urol*, 57: 179-92.
- Wang, M. C., L. A. Valenzuela, G. P. Murphy, and T. M. Chu. 1979. 'Purification of a human prostate specific antigen', *Invest Urol*, 17: 159-63.
- Welsch, Ulrich, Wolfgang Kummer, Thomas Deller, Stefan Elsberger, and Urban. 2018. *Histologie Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie : das Lehrbuch* (Elsevier).
- Wilt, T. J., M. K. Brawer, K. M. Jones, M. J. Barry, W. J. Aronson, S. Fox, J. R. Gingrich, J. T. Wei, P. Gilhooly, B. M. Grob, I. Nsouli, P. Iyer, R. Cartagena, G. Snider, C. Roehrborn, R. Sharifi, W. Blank, P. Pandya, G. L. Andriole, D. Culkin, and T. Wheeler. 2012. 'Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer', *N Engl J Med*, 367: 203-13.
- Wolff, R. F., S. Ryder, A. Bossi, A. Briganti, J. Crook, A. Henry, J. Karnes, L. Potters, T. de Reijke, N. Stone, M. Burckhardt, S. Duffy, G. Worthy, and J. Kleijnen. 2015. 'A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer', *Eur J Cancer*, 51: 2345-67.
- Zvara, P., S. Carrier, N. W. Kour, and E. A. Tanagho. 1994. 'The detailed neuroanatomy of the human striated urethral sphincter', *Br J Urol*, 74: 182-7.

## 9. Danksagung

Mein Dank geht an Frau Prof. Dr Derja Tilki und Herrn Prof. Dr. Schlomm für das freundliche Überlassen des Themas, ebenso danke ich Herrn Dr. Tennstedt, dass er stets geduldig für Fragen zur Verfügung stand und zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat. Ein großer Dank gilt meiner gesamten Familie für die moralische Unterstützung und den langen Atmen. Insbesondere danke ich meiner Schwester Vera für ihre motivierende Art. Ihr habt mir mein Studium durch eure Großzügigkeit ermöglicht, mir gezeigt, wie man unbeirrt seinen Weg geht und schließlich seine Ziele erreicht. Ebenso gilt mein besonderer Dank meiner liebsten Freundin Julia Wahle für ihre Unterstützung sowie ausgezeichneten Word-Kenntnisse.

Mein herzlichster und größter Dank gebührt James Letch, der „den Laden am Laufen hielt“ und meinen Kindern, die mir zwischendurch zeigen, was im Leben wirklich wichtig ist. Ich danke euch für so viel Schönes, für eure vorbehaltlose Unterstützung und Liebe.



## **10. Curriculum Vitae**

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen



## **11. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....