

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik Prostatakrebszentrum

Prof. Dr. Thorsten Schlomm

DER EINFLUSS DER VOM OPERATEUR DEFINIERTEN, WÄHREND DER RADIKALEN PROSTATEKTOMIE AUFTRETENDEN KAPSELINZISION AUF DIE BIOCHEMISCHEN REZIDIVRATEN

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin an der
medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Christoph Michael Werner Hagner

Hamburg 2017

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:

28.03.2018

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prof. Dr. Thorsten Schlomm

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

PD Dr. Dr. Ronald Simon

Zusammenfassung

Die radikale Prostatektomie (RP) beim Prostatakarzinom (PCa) ist weltweit einer der am häufigsten durchgeführten chirurgischen Eingriffe [Stitzenberg et al. 2012]. Bei einer nicht unerheblichen Anzahl von Patienten kommt es zu einer Inzision der Prostatakapsel, insbesondere während einer nervenerhaltenden RP.

In bisherigen medizinischen Studien wird die Kapselinzision (CapI) meistens als positiver Resektionsrand in organbegrenzten Prostatatumoren definiert und als ein Faktor mit negativem Einfluss auf das onkologische Ergebnis beschrieben [Chuang et al. 2007, Chuang et al. 2008, Preston et al. 2011, Boccon-Gibod et al. 1998, Shurford et al. 2004, Ohori et al. 1995, Cheng et al. 1999, Swindle et al. 2005, Kwak et al. 2010].

Untersuchungen zur Kapselinzision in benignes Prostatagewebe (Freilegung der benignen Prostatadrüsen bis zum eingefärbten Resektionsrand), in denen das Vorliegen der Kapselinzision von einem Pathologen histologisch festgestellt wurde, ergaben keinen signifikanten Einfluss auf das onkologische Ergebnis [Boccon-Gibod et al. 1998, Koutlidis et al. 2014, Odisho et al. 2013, Kernek et al. 2005]. Da der Operateur während der RP hinsichtlich der Pathologie am Inzisionsort keine definitive Aussage treffen kann, ist es wichtig, den Einfluss von intraoperativen, vom Operateur dokumentierten Kapselinzisionen zu analysieren.

Ziel dieser Dissertation ist es, diese Forschungslücke aufzugreifen indem untersucht wird, welchen Einfluss die intraoperative, vom Operateur definierte Inzision der Prostatakapsel (Kapselinzision) auf das Auftreten eines Rezidivs hat.

In der wissenschaftlichen Datenbank des Martiniklinik Prostatakrebszentrums am UKE identifizierten wir 3253 konsekutive Patienten, die sich zwischen 2009 und 2011 am Prostatakrebszentrum der Martiniklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgrund eines klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms einer roboterassistierten (n = 532) oder einer offenen (n = 2704) RP unterzogen haben.

Wir kamen zu der Schlussfolgerung, dass die vom Operateur definierte Kapselinzision bei einer relevanten Anzahl von RPs vorkommt und den Studienergebnissen zu Folge häufiger während einer nervenerhaltenden RP als einer nicht-nervenerhaltenden RP auftritt. Des Weiteren wird sie bei einer offenen RP häufiger beobachtet als bei einer roboterassistierten RP. Die Kapselinzision und das Ausmaß der Kapselinzision scheinen die Inzidenz des frühzeitigen biochemischen Rezidivs jedoch nicht zu beeinflussen.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der vom Operateur definierten und während einer RP auftretenden Kapselinzision und dem biochemischen rezidivfreien Überleben festgestellt werden.

Abstract

Prostate cancer (PCa) is the most frequent cancer among males in Europe and a leading cause of cancer deaths, with similar numbers in other developed countries [Arnold et al. 2013, Robert Koch Institut 2016, WHO, I. GLOBACON 2012]. Radical prostatectomy is one of the most frequently performed surgeries worldwide [Stitzenberg et al. 2012]. Incision of the prostatic capsule especially during nerve-sparing radical prostatectomy occurs in a non-negligible number of patients. In most of the existing literature, capsular incision (CapI) was defined as positive surgical margin in organ-confined prostate tumors and shown to be a factor with negative impact on oncological outcome [Chuang et al. 2007, Chuang et al. 2008, Preston et al. 2011, Boccon-Gibod et al. 1998, Shurford et al. 2004, Ohori et al. 1995, Cheng et al. 1999, Swindle et al. 2005, Kwak et al. 2010]. Other studies in contrast looked at CapI into benign prostate tissue (exposure of benign glands to the inked surgical margin) and reported no significant impact of it on oncological outcome [Boccon-Gibod et al. 1998, Koutlidis et al. 2014, Odisho et al. 2013, Kernek et al. 2005]. These studies had in common that the presence of CapI was histologically determined by the pathologist. However, as the surgeon cannot be sure about the pathology at site of incision during RP, an analysis of the impact of any intraoperative CapI documented by the operating surgeon is warranted.

The aim of this dissertation is to identify risk factors for any capsular incision documented by the surgeon and to analyze its impact on early biochemical recurrence (BCR) in a large single center data set. As definition of CapI differs in literature, an overview of existing literature with its different definitions of CapI is provided.

From our institutional database, we identified 3253 consecutive patients who underwent robotic (n = 532) or open (n = 2704) radical prostatectomy (RP) with clinically localized prostate cancer at the Martini-Klinik Prostate Cancer Center of the University Hospital Hamburg-Eppendorf between 2009 and 2011.

We concluded that surgeon-defined capsular incision occurs in a relevant number of RP and is more frequent during nerve-sparing RP compared to non-nerve-sparing RP and during open RP compared to robotic RP. However, no significant association of surgeon-defined capsular incision during RP on BCR-free survival was found.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	IV
1 EINLEITUNG.....	1
2 DAS PROSTATAKARZINOM	2
2.1 KLINIK.....	2
2.1.1 <i>Epidemiologie des Prostatakarzinoms</i>	2
2.1.2 <i>Ätiologie</i>	2
2.1.3 <i>Anatomie der Prostata und des umliegenden Gewebes</i>	4
2.1.4 <i>Pathologie der Prostata-Ca</i>	5
2.1.5 <i>Histologische Formen, Lokalisation und Metastasierungswege.....</i>	6
2.1.6 <i>Einteilung in die histologischen Befunde nach Gleason-Grad</i>	7
2.1.7 <i>Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms</i>	9
2.2 DIAGNOSTIK.....	11
2.2.1 <i>DRU</i>	11
2.2.2 <i>TRUS und Prostatastanzbiopsie</i>	12
2.2.3 <i>PSA</i>	12
2.2.4 <i>MRT und CT bzw. Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT)</i>	14
2.3 THERAPIE	14
2.3.1 <i>Radikale Prostatektomie (RP)</i>	15
2.3.2 <i>Strahlentherapie</i>	16
2.3.3 <i>Hormonablation</i>	16
2.3.4 <i>Chemotherapie</i>	17
2.3.5 <i>Aktive Überwachung / Active Surveillance.....</i>	17
2.3.6 <i>Beobachtendes Zuwarten /Watchful Waiting (WW).....</i>	18

3	STUDIE ZUR KAPSELINZISION AUF DAS AUFTRETEN BIOCHEMISCHER REZIDIVPARAMETER	19
3.1	PATIENTEN UND METHODEN	19
3.1.1	<i>Patientenpopulation</i>	19
3.1.2	<i>Operationsverfahren und histologische Beurteilung</i>	19
3.1.3	<i>Nachsorge</i>	20
3.1.4	<i>Statistische Analysen</i>	20
3.2	ERGEBNISSE	21
3.2.1	<i>Ausgangsmerkmale</i>	21
3.2.2	<i>Risikofaktoren für eine Kapselinzision</i>	22
3.2.3	<i>Biochemisches Rezidiv</i>	23
3.3	DISKUSSION	25
3.4	ZUSAMMENFASSUNG	30
4	LITERATURVERZEICHNIS	32
5	DANKSAGUNG	37
6	LEBENS LAUF CHRISTOPH HAGNER	38

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa	Arteriae
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AJCC	American Joint Cancer Committee
AS	Active Surveillance
BPH	benigne Prostatahyperplasie
Ca	Karzinom
CapI	Kapselinzision
cPSA	gebundenes prostataspezifisches Antigen
CT	Computertomographie
DRU	digital rektale Untersuchung
fPSA	freies, ungebundenes prostataspezifisches Antigen
HCG	humanes Choriongonadotropin
HDR	High-Dose-Rate
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LDR	Low-Dose-Rate
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
OR	Odds Ratio
PAP	prostataspezifische saure Phosphatase
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIN	prostatisch intraepitheliale Neoplasie
PSA	prostataspezifisches Antigen
RKI	Robert Koch Institut
RP	radikale Prostatektomie
STD	sexuell übertragbare Krankheiten
tPSA	Gesamt prostataspezifisches Antigen
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union international contre le cancer
V	Vena
Vv	Venae
WW	Watchful waiting

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Einteilung nach Gleason bezüglich des Entdifferenzierungsgrades.....	8
Abbildung 2 Biochemisch rezidivfreies Überleben bezogen auf das Ausmaß der CapI [Mandel et al 2016]	24
Abbildung 3 Biochemisch rezidivfreies Überleben bei Patienten mit organbegrenztem Tumor, aufgeteilt nach dem Resektionsrandstatus [Mandel et al. 2016]	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht Gleason-Score	8
Tabelle 2 TNM Einleitung beim Prostata-Ca	9
Tabelle 3 Patientencharakteristika von 3253 Patienten, die sich zwischen 2009 und 2011 einer RP unterzogen, aufgeteilt nach dem Auftreten einer CapI [Mandel et al. 2016]	21
Tabelle 4 Logistische Regressionsanalysen, die das Risiko einer CapI bestimmen [Mandel et al. 2016]	23
Tabelle 5 Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen, die ein Auftreten biochemischer Rezidivparameter abschätzen [Mandel et al. 2016]	28
Tabelle 6 Multivariate Cox-Regressionsanalyse, die ein Auftreten biochemischer Rezidivparameter bei Patienten mit organbegrenztem Tumor abschätzt [Mandel et al. 2016]	29

1 Einleitung

Die radikale Prostatektomie (RP) beim Prostatakarzinom (PCa) ist weltweit einer der am häufigsten durchgeführten chirurgischen Eingriffe [Stitzenberg et al. 2012]. Bei einer nicht unerheblichen Anzahl von Patienten kommt es zu einer Inzision der Prostatakapsel, insbesondere während einer nervenerhaltenden RP.

In bisherigen medizinischen Studien wird die Kapselinzision (CapI) meistens als positiver Resektionsrand in organbegrenzten Prostatatumoren definiert und als ein Faktor mit negativem Einfluss auf das onkologische Ergebnis beschrieben [Chuang et al. 2007, Chuang et al. 2008, Preston et al. 2011, Boccon-Gibod et al. 1998, Shurford et al. 2004, Ohori et al. 1995, Cheng et al. 1999, Swindle et al. 2005, Kwak et al. 2010]. Untersuchungen zur Kapselinzision in benignes Prostatagewebe (Freilegung der benignen Prostatadrüsen bis zum eingefärbten Resektionsrand), in denen das Vorliegen der Kapselinzision von einem Pathologen histologisch festgestellt wurde, ergaben keinen signifikanten Einfluss auf das onkologische Ergebnis [Boccon-Gibod et al. 1998, Koutlidis et al. 2014, Odisho et al. 2013, Kernek et al. 2005]. Da der Operateur während der RP hinsichtlich der Pathologie am Inzisionsort keine definitive Aussage treffen kann, ist es wichtig, den Einfluss von intraoperativen, vom Operateur dokumentierten Kapselinzisionen zu analysieren.

Ziel dieser Arbeit ist es, diese Forschungslücke aufzugreifen indem untersucht wird, welchen Einfluss die intraoperative, vom Operateur definierte Inzision der Prostatakapsel (Kapselinzision) auf das Auftreten eines Rezidivs hat.

Die vorliegende Dissertationsschrift diskutiert zunächst die in der Fachliteratur unterschiedlich diskutierte Definition der Kapselinzision und gibt einen Überblick über die Pathologie des Prostatakarzinoms und aktuelle Diagnostik- und Therapieoptionen. Im 3. Kapitel wird die Studie der Kapselinzision auf das Auftreten biochemischer Rezidivparameter vorgestellt. In der Studie werden Risikofaktoren für die vom Operateur dokumentierten Kapselinzisionen identifiziert und deren Einfluss auf das frühzeitige biochemische Rezidiv in einem großen Datensatz eines einzelnen Zentrums analysiert. Anschließend daran werden die Ergebnisse in Kapitel 3.3 diskutiert.

2 Das Prostatakarzinom

2.1 Klinik

2.1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt in Deutschland, wie auch in vielen anderen Industrienationen die häufigste maligne Tumorerkrankung unter Männern dar [Arnold et al. 2013, Robert Koch Institut 2016, WHO, I. GLOBACON 2012]. Im Jahre 2012 betrug der Anteil an PCa unter allen malignen Tumorerkrankungen bei Männern 25,3%, noch vor dem Lungenkarzinom (13,7%) und dem Darmkarzinom (13,4%). Mit 1 390 Sterbefällen im Jahr 2015 stellt das PCa die sechsthäufigste Todesursache unter der männlichen deutschen Bevölkerung dar [Statistisches Bundesamt (2015)]. Die Anzahl an Neuerkrankungen stieg in den letzten Jahren kontinuierlich an und lag 2013 in Deutschland bei 59 620. Dies entspricht einer Inzidenz von 111,4 Fälle pro 100 000 Personen. Die Prognose für Neuerkrankungen im Jahr 2020 beträgt 66 800 [Robert Koch-Institut 2016]. Einer Schätzung des Robert Koch Instituts (RKI) zufolge entwickelte sich die Anzahl an Neuerkrankungen von 16800 im Jahre 1980 über 27 500 im Jahre 1990 bis hin zu 44 800 im Jahre 2000. Diese Entwicklung lässt sich auf die verbesserten Screeningverfahren wie der Einführung des prostataspezifischen Antigen (PSA) - Tests ab Mitte der 1980er Jahre, sowie auf ein stetig gestiegenes Bevölkerungsalter und der damit verbundenen Inzidenzsteigerung zurückführen. Darüber hinaus werden durch die Screening- und Untersuchungsverfahren zunehmend Tumore in einem frühen Erkrankungsstadium diagnostiziert, was die Grundlage für einen kurativen Therapieansatz darstellt. Vor dem 50. Lebensjahr ist das PCa äußerst selten zu beobachten, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren und bei den über 75-jährigen beträgt die Inzidenz über 800 / 100 000 Personen [Robert Koch-Institut 2016, Robert Koch-Institut 2007]. Es handelt sich somit um eine Erkrankung vorwiegend des höheren Lebensalters.

2.1.2 Ätiologie

Die genaue Ätiologie des Prostatakarzinoms ist bisher nicht bekannt. Es werden dahingehend neben genetischen Faktoren auch Umwelt- und hormonelle Faktoren, sowie Infektionskrankheiten als relevant eingestuft. Der größte bisher als sicher geltende Risikofaktor stellt das Alter dar (s.o.). Ätiologisch bedeutsam ist den aktuellen Forschungsergebnissen nach eine genetische Disposition. Wenn ein Verwandter ersten Grades (Vater, Bruder) an einem PCa erkrankt, hat die betroffene Person ein um den Faktor 2,5 (2,2 – 2,8) höheres Risiko, ebenfalls an einem PCa zu

erkranken. Sind dagegen zwei Verwandte an einem PCA erkrankt, steigt das Risiko um den Faktor 3,5 (2,6 – 4,8) [Johns und Houlston 2003]. Bei molekulargenetischen Untersuchungen konnte bei PCa-Patienten ein gehäuftes Auftreten chromosomaler Aberrationen auf den Chromosomen 16q und 10q beobachtet werden. Dadurch wurde die Vermutung aufgestellt, dass sich auf diesen Chromosomen die Sequenzen für Tumorsuppressorgene befinden, die das Auftreten eines PCa beeinflussen können [Carter et al. 1990].

Als weiterer genetischer Faktor wird die ethnische Herkunft betrachtet. So beträgt die altersstandardisierte Inzidenzrate des PCa bei afroamerikanischen US Bürgern ca. 200 von 100 000 Personen, während sie bei weißen US Bürgern ca. 120 von

100 000, bei deutschen rund 110 von 100 000 Personen und bei Japanern nur etwa 12 von 100 000 Personen beträgt. Auffällig hierbei ist die Beobachtung, dass sich die altersstandardisierte Inzidenzrate von Japanern, die in die USA emigriert sind, sich der Lokalbevölkerung annähert [Matsuda et al. 2007]. Ursächlich hierfür wird unter anderem als Umweltfaktor der Einfluss von Ernährungsgewohnheiten auf die Tumorentstehung und das Wachstum eines PCa diskutiert. So konnte beobachtet werden, dass Patienten, die sich hauptsächlich von Obst und Gemüse ernähren, auf Fleisch verzichten und einen niedrigen Anteil an gesättigten Fettsäuren zu sich nehmen, eine geringere Tumorprogressionsrate haben, als Patienten, die sich nicht auf diese Weise ernähren. Des Weiteren wurde ein positiver Einfluss durch den Verzehr von Soja- und Leinsamenprodukten beobachtet, was hinsichtlich der Ernährungsgewohnheiten im asiatischen Raum eine Erklärungsmöglichkeit bietet [Berkow et al. 2007].

Sexualhormone wie Testosteron und seine Metabolite (u.a. Dihydrotestosteron) beeinflussen die Wachstumsraten von PCa signifikant. Auch scheint ein veränderter Androgenmetabolismus Auswirkungen auf die Entwicklung eines klinisch inapparenten PCa hin zu einer klinisch apparenten Form zu haben [Bostwick et al. 2004].

Durch die direkte Verbindung der proximalen Urethra mit den prostatistischen Drüsen liegt die Vermutung nahe, dass sexuell übertragbare Krankheiten (sexual transmitted diseases - STD) ebenfalls einen Effekt auf die Entstehung eines PCa haben können. In Meta-Analysen konnte ein nachweislicher Zusammenhang zwischen stattgehabten STDs und der Entstehung eines PCa erbracht werden. Spezifisch konnte diesbezüglich nur einer stattgehabten Gonorrhoe ein signifikant erhöhtes Risiko zugeordnet werden, an einem PCa zu erkranken [Caini et al. 2014].

2.1.3 Anatomie der Prostata und des umliegenden Gewebes

Die Prostata ist mit einer ungefähren Größe von 2cm Dicke x 3cm Länge x 4cm Breite die größte akzessorische Geschlechtsdrüse des Mannes und hat ein Gewicht von ca. 20g. Ihre Form wird oftmals mit der einer Kastanie verglichen, die Konsistenz (v.a. bei der digital-rektalen Tastuntersuchung) als ähnlich derer bei Druck auf die Thenarmuskulatur des Daumenballens. Die Prostata liegt am Blasenaustritt und umfasst die Urethra. Nach kranial ist sie mit ihrer nach oben gerichteten Basis mit dem Boden der Harnblase verwachsen und hat dort ihren größten Durchmesser. In Richtung kaudal verjüngt sich die Prostata zunehmend, was zu einer leicht konischen Form führt. An der Unterseite erreicht die Spitze (Apex) das Diaphragma urogenitale. Von dorsal grenzt die Ampulle des Rektums, durch eine bindegewebige Faszia getrennt, die Prostata an. Nach ventral ist durch das Ligamentum puboprostaticum die Verbindung zum Schambein gegeben. Durch die Lage im Spatium extraperitoneale pelvis hat die Prostata keinerlei Kontakt mit dem Peritoneum. Histologisch besteht die Prostata aus ca. 30 bis 50 tubuloalveolären Drüsen, die in über ca. 20 Ausführungsgängen in die Pars prostatica urethrae münden. Ungefähr 30% des Ejakulatvolumens wird durch diese Drüsen produziert.

Die arterielle Blutversorgung erfolgt aus Ästen der Arteria (A.) rectalis media, der A. vesicalis inferior und der A. pudenda interna. Der venöse Abfluss der Prostata ist über den ausgedehnten Plexus vesicoprostaticus im kleinen Becken gewährleistet, der über die Venae (Vv.) vesicales die Vena (V.) iliaca interna erreicht. Entlang der versorgenden Arterien verlassen die Lymphgefäße die Prostata und schließen sich dem Ductus deferens an. Die Nodi lymphatici iliaci externi und interni stellen die regionären Lymphknotenstationen dar. Die vegetative Innervation erfolgt über sympathische Nervenfasern aus dem Plexus hypogastricus inferior und parasymphatische Fasern aus den Rückenmarkssegmenten S2 bis S5 über den Plexus pelvicus. Die parasymphatischen Fasern stimulieren hierbei die Drüsentätigkeit, die sympathischen Fasern die Kontraktion der glatten Muskulatur. Die Prostata wird von einer derben bindegewebigen Kapsel umgeben und zum umliegenden Gewebe dadurch klar abgegrenzt. Über den Plexus hypogastricus inferior verlaufen auch die für die Erektion verantwortlichen sympathischen- und parasymphatischen Nerven in einem feinen Geflecht um die Prostatakapsel herum. In der Kapsel selbst ist ein feines arterielles Geflecht zu finden, sowie Ganglienzellen und sensible Nervenendigungen.

2.1.4 Pathologie der Prostata-Ca

Von einem Prostatakarzinom ist gemäß der allgemeinen onkologischen Auffassung zufolge die Rede, wenn sich epitheliale Zellen des Prostatagewebes zunehmend entdifferenzieren und unkontrolliert proliferieren. In Folge dessen kommt es zu einem Ungleichgewicht der Zellhomöostase zugunsten der Zellproliferation. Ursächlich hierfür sind Defekte in der genetischen Codierung, die durch Mutationen im Genom entstanden sind und dadurch den physiologischen Ablauf der Zellteilung und des Zellabsterbens durcheinanderbringen. Die hierfür zugrundeliegenden Mechanismen sind 1) die Fähigkeit der Tumorzelle zur autonomen Stimulation mit Wachstumsfaktoren, 2) das Nichtansprechen auf wachstumshemmende Signale sowie der Einleitung der Apoptose, 3) die Induktion der für das expansive Wachstum benötigten Angiogenese, 4) ein die normalen Gewebsgrenzen überschreitendes Wachstum und 5) ein unbegrenztes Replikationspotential [Hanahan und Weinberg 2000]. Es werden anhand des Weges der Erstdiagnose vier verschiedene Arten des PCa diagnostiziert; das latente PCa, das inzidentelle PCa, das okkulte PCa und das klinisch manifeste PCa.

Beim latenten PCa werden die Tumorzellen durch einen Pathologen erst postmortem bei einer Gewebeuntersuchung entdeckt. Die Zellen sind meist gut differenziert und die Patienten hatten zu Lebzeiten keine Anzeichen einer PCa Erkrankung oder derer zuweisbarer Symptome.

Beim inzidentellen PCa werden die Tumorzellen im Rahmen der Gewebeuntersuchung in einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) zur Diagnostik einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) entdeckt. In 6 – 20 % der Prostatagewebsuntersuchungen bei einer BPH lassen sich Tumorzellen finden. Sie sind meist gut differenziert und haben ihren Ursprung im periurethralen Gebiet.

Beim okkulten PCa werden die Tumorzellen durch eine Biopsie in Knochen- oder Lymphknotenmaterial bei Patienten entdeckt, die im Vorfeld keinerlei Symptome einer Prostataerkrankung aufweisen. Der prostatasche Ursprung wird dann durch erhöhte Serumwerte von PSA und / oder der prostataspezifischen sauren Phosphatase (PAP) dargestellt und durch eine Prostatabiopsie bestätigt. Somit steht hier das Auffinden der PCa-Metastasen als Primärdiagnostik im Vordergrund.

Beim klinisch manifesten PCa wird anhand von suspekten Ergebnissen klinischer Tests wie der digital-rektalen Tastuntersuchung, einem erhöhten Serum-PSA / -PAP Werten oder einer Ultraschalluntersuchung der Verdacht auf ein PCa geäußert, welcher dann durch eine Biopsie bestätigt wird. Das klinisch manifeste und das okkulte PCa sind die Karzinomformen, die eine Therapie erfordern [Mostofi et al 1992].

2.1.5 Histologische Formen, Lokalisation und Metastasierungswege

Histologisch lassen sich mehrere Formen des PCa klassifizieren. Das Adenokarzinom entspringt dem Drüsengewebe der Prostata und stellt die überwiegende Mehrzahl der PCa dar. Das muzinöse Adenokarzinom stellt eine seltene Untervariante des Adenokarzinoms dar, die sich durch ihr aggressives biologisches Verhalten auszeichnet, sich klinisch jedoch wie ein Adenokarzinom präsentiert. Beim neuroendokrinen PCa enthalten die Krebszellen eine erhöhte Konzentration an Hormonen wie Serotonin, Calcitonin, Somatostatin oder humanem Choriongonadotropin (HCG). Es ist hierbei jedoch oft keine klinisch manifeste Hormonproduktion beobachtbar und die PSA-Werte befinden sich häufig im niederen Bereich, dennoch ist die Prognose schlecht. Das kleinzellige PCa stellt meist eine Mischform mit dem Adenokarzinom dar, bei der es zu einer ektopten Produktion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) - oder antidiuretischem Hormon (ADH) kommen kann. Auch hier ist die Einjahresüberlebensrate äußerst gering. Das duktales Prostatakarzinom entsteht aus den Drüsengängen und stellt 0,4% bis 0,8% aller PCa dar. Es präsentiert sich klinisch oft wie ein Adenokarzinom, kann bei intraurethralem Wachstum aber auch obstruktive Symptomatik aufweisen. Es ist durch eine DRU i.d.R nicht tastbar, das Serum PSA ist meistens niedrig.

Das Plattenepithelkarzinom ist äußerst selten und in der Behandlung primär hormonresistent. Die Metastasen sind oft osteolytisch, die Prognose ist schlecht. Transitionalzellkarzinome haben ihren Ursprung im periurethralen oder anterioren Teil der Prostata und haben einen Anteil von 1 - 4% aller PCa. Sie treten meist isoliert ohne Blasenkarzinom auf und fallen durch eine häufige Blasenhalinfiltration, sowie eine frühe Metastasierung mit osteolytischen Metastasen in Erscheinung. Sie sind meist gut differenziert, sodass eine extraprostatistische Tumorausbreitung meist erst bei größeren Tumorumfängen zum Vorschein kommt. Die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) stellt sich mikroskopisch als strukturell normale prostatiche Drüsenazini oder -gänge dar, die zytologisch atypische Zellen enthalten. Die PIN stellt eine Vorläuferform des PCa dar [Schmelz et al. 2014].

Für das Verständnis der Pathogenese, Makro- und Mikroskopie von benignen Läsionen sowie PCa hat sich eine funktionelle Gliederung der Prostata in definierbare Zonen als sinnvoll erwiesen. Dieses zonale Modell bezieht sich auf proximale oder distale periurethrale Prostataregionen, die einen charakteristischen mikroskopischen und funktionalen Aufbau besitzen. Der Hauptlokalisationsort von PCa befindet sich mit 60 bis 85% demnach in der peripheren Zone, die als primär sekretorische Drüsenzonen morphologisch durch altersabhängige Atrophieformen, chronische

Sekretstauung und Entzündung gekennzeichnet ist. Die hauptsächlich periurethral und anterior gelegene Transitionalzone, in deren Gebiet eine BPH meist ihren Ursprung hat, ist hauptsächlich durch obstruktive Hyperplasie in diffuser und meist kleinknotiger Form charakterisiert. Hier treten 15 - 40% aller PCa auf. Ungefähr 85% der PCa treten multifokal auf [McNeal 1988].

Von einer lokalen Tumorausbreitung bzw. einem extraprostatatischen Wachstum spricht man, wenn die Tumorzellen die Prostatakapsel durchbrochen haben. Zu einer Infiltration der muskulären Wand der Samenblase kommt es meist erst nach Infiltration des Weichgewebes um die Samenblase herum. Eine direkte Ausbreitung über die Ductus ejaculatorii haben eine ungünstige Prognose. Besonders peripher lokalisierte PCa können sich entlang der Perineuralscheiden der die Prostata versorgenden Nerven ausbreiten.

Die lymphatische Metastasierung erfolgt zunächst über die pelvinen und retroperitonealen Lymphknoten. Die Organmetastasierung manifestiert sich meist erst in den Knochen, vorrangig in denen des Beckens und der Brust- und Lendenwirbelsäule. Die Lunge ist danach oft der nächste Manifestationsort, im zeitlichen Verlauf gefolgt von der Leber wie später von der Niere und den Nebennieren. PCa-Metastasen bilden multiple kleine Knoten oder diffuse lymphatische Infiltrate, die selten zu großvolumigen Herden konfluieren [Schmelz et al. 2014].

2.1.6 Einteilung in die histologischen Befunde nach Gleason-Grad

1966 führte der amerikanische Pathologe Donald F. Gleason ein einheitliches Grading System ein, das sich auf den histopathologischen Aufbau der PCa Zellen in Stanzbiopsien oder dem operativ bereits entfernten Präparat bezog. Dabei wird der Entdifferenzierungsgrad der häufigsten und der zweithäufigsten Zellpopulation des Tumors in den Proben bewertet. Es werden hierbei für beide Zellpopulationen Werte von 1 bis 5 vergeben. Die Höhe der Werte korreliert mit dem Entdifferenzierungsgrad der Tumorzellen und wird nach dem Muster: Gleason-Grad 1 + Gleason-Grad 2 = die Summe beider Werte angegeben. Das primäre (vorherrschende) und ein weiteres Muster werden getrennt erfasst und bewertet. Das Minimum des Scores beträgt 2 (1+1) mit einer günstigen Prognose, das Maximum 10 (5+5) mit einer schlechten Prognose. Der Gleason-Score wurde mehrfach modifiziert und hat sich neben dem TNM-Status und dem PSA-Wert als wichtiger Prognosefaktor des PCa etabliert. [Epstein et al. 2005].

Die histopathologische Einstufung umfasst folgende Kriterien:

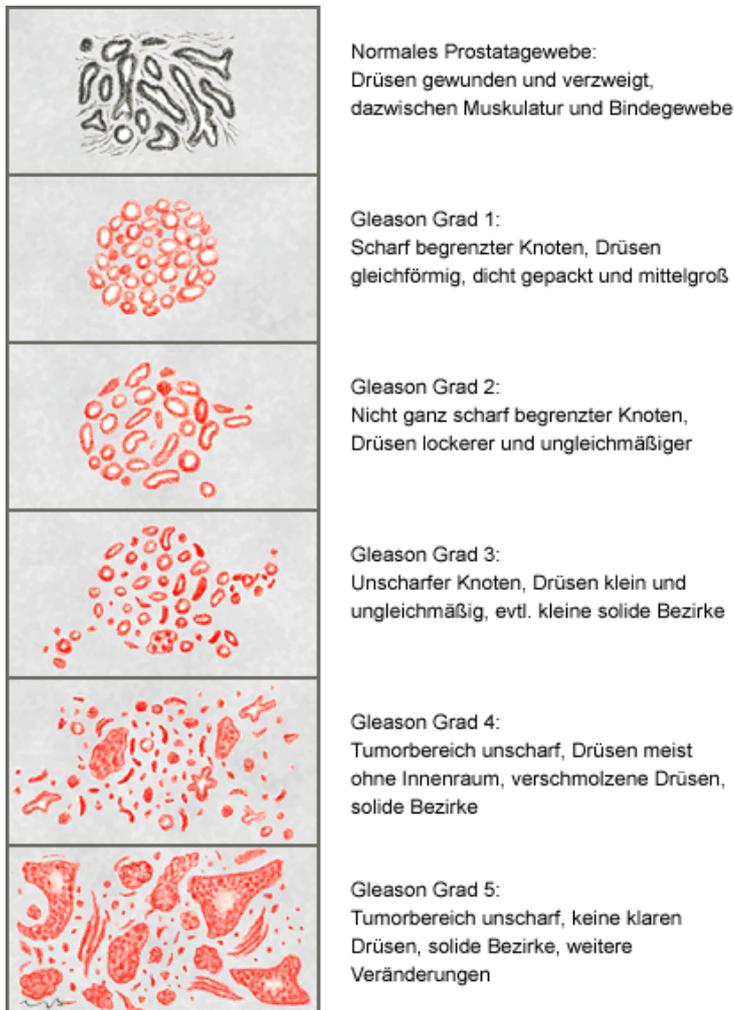


Abbildung 1 Einteilung nach Gleason bezüglich des Entdifferenzierungsgrades
(http://www.prostata.de/pca_klassifikation.html)

Demnach lässt sich die Übersicht der Gleason Grade wie folgt zusammenfassen:

Tabelle 1 Übersicht Gleason-Score

Gleason-Summe	Bewertung	Ergebnis der Gewebeuntersuchung	Grading
10	ungünstig	niedrig differenzierte Zellen	G3 – bösartig aggressiv
9			
8			
7 (4+3)			
7 (3+4)		Mäßig differenzierte Zellen	G 2
6			
5			
4	günstig	Hoch differenzierte Zellen,	G1 – weniger aggressiv
3			
2			

2.1.7 Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

Die Stadieneinteilung beim PCa erfolgt wie bei anderen Tumoren gemäß dem von der Union international contre le cancer (UICC) verwendeten TNM-Klassifikationssystem zur Einteilung maligner Tumoren in Stadien und ist Grundlage der Therapieplanung. Häufig wird statt "Stadieneinteilung" auch der englische Begriff "Staging" verwendet. Diese Einteilung gibt Auskunft über die Prognose einer Krebserkrankung. Die drei wichtigsten Kategorien entsprechen den drei Buchstaben T (Tumor, Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors, N (Nodus, Fehlen bzw. Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen) und M (Metastasen, Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen).

Tabelle 2 TNM Einleitung beim Prostata-Ca

T = Tumor, Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors

TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1		Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in den bildgebenden Verfahren sichtbar ist
	T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund („inzidentelles Karzinom“) in 5% oder weniger des resizierten Gewebes
	T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („inzidentelles Karzinom“) mehr 5% oder weniger des resizierten Gewebes
	T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2		Tumor auf die Prostata begrenzt
	T2a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger
	T2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
	T2c	Tumor infiltriert beide Lappen
T3		Tumor durchbricht die Prostatakapsel
	T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
	T3b	Tumor infiltriert Samenblase (n)
T4		Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (Blase, Sphincter externus, Rectum, Levatormuskulatur, Beckenwand)

N = Nodus (lat. Knoten), Fehlen bzw. Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M = Metastasen, Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen

MX		Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0		Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen vorhanden
	M1a	Nicht regionärer Lymphknotenbefall
	M1b	Knochenmetastasen
	M1c	Andere Manifestation

Hinter der jeweiligen TNM-Kategorie kann die Zuverlässigkeit der Befundsicherung noch zusätzlich mit dem Deskriptor C (engl.: „certainty“) angegeben werden. Hierbei gibt es fünf Grade, deren Höhe mit der Zuverlässigkeit korreliert.

C1: Allgemeine Untersuchungsmethoden, wie klinischer Untersuchungsbefund, Standard-Röntgenaufnahme etc.

C2: Spezielle Untersuchungsmethoden, wie ERCP, Computertomografie etc.

C3: Ergebnisse der chirurgischen Exploration, Zytologien oder Biopsien

C4: Erkenntnisse nach chirurgischem Eingriff und histopathologischer Untersuchung

C5: Erkenntnisse nach Autopsie einschließlich histopathologischer Untersuchung

Zur genaueren klinischen und pathologischen Klassifikation kann die TNM Einteilung parallel zu den C Werten noch um weitere Buchstabensymbole erweitert werden, die dem jeweiligen TNM Buchstaben vorangeführt werden. So steht ein p-Symbol für Erkenntnisse, die aus einem chirurgischen Eingriff oder einer histopathologischen Untersuchung in die Bewertung einfließen (entsprechend C4). Ein kleines c-Symbol steht für ein Staging, welches durch klinische Untersuchungen oder kleine chirurgische Eingriffe ermittelt wurde (entspricht den Zuverlässigkeitsgraden C1 bis C3). Ein u-Symbol steht für einen Erkenntnisgewinn aus einer Ultraschalluntersuchung (entspricht C2). Ein a-Symbol steht für einen durch eine Autopsie entdeckten Befund. Tritt nach zunächst erfolgreicher Therapie im zeitlichen Verlauf ein Rezidiv auf, wird dieses in Abgrenzung zum primär eingeteilten Tumor mit einem r-Symbol versehen.

Weitere Kategorien umfassen die Invasion von Lymphgefäßen (L), die Invasion von Venen (V), die perineurale Invasion (Pn) und die Beurteilung des chirurgischen Absetzungsrandes / der Residualgrenzen. Hierbei geht es um die Angabe, ob ein Tumor nach (chirurgischer) Therapie noch in Situ verblieben ist. Bei der Bezeichnung R0 kann kein Tumor im Organismus nachgewiesen werden. R1 steht für mikroskopisch nachweisbar tumorbefallene Resektionsränder, R2 für einen makroskopisch nachweisbaren Tumor oder belassene Metastasen. Gerade beim PCa ist jedoch keine einheitliche Definition für den R1 Status gegeben.

2.2 Diagnostik

Das Prinzip der Diagnostik des PCa beruht neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung auf einem Algorithmus aus apparativen und laborchemischen Untersuchungen. Bei positivem Befund wird im Rahmen der Tumorfrüherkennung eine möglichst exakte Bestimmung der Tumorlokalisation und -ausdehnung vorgenommen. Grundlage hierfür ist die aktuelle interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des PCa, welche in ihrer aktuellen Form 2014 vorgestellt wurde [Deutsche Gesellschaft für Urologie 2014]. Demnach baut die PCa Diagnostik auf folgende Elemente auf: digitale rektale Untersuchung (DRU), transrektaler Ultraschall (TRUS), verschiedene Aspekte des Serum PSA-Wertes, unter Umständen eine Bildgebung durch Computertomographie, Positronen-Emissions-Tomographie (CT, PET/CT) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) und die histopathologische Klassifikation eines Biopsates.

2.2.1 DRU

Die Prostata befindet sich, wie in Kapitel 3 beschrieben, unterhalb der Harnblase und unmittelbar vor dem Rektum. Dadurch ist sie mittels digitaler (lateinisch digitus: Finger) Tastuntersuchung durch das Rektum hindurch bedingt beurteilbar. Je nach untersuchtem Areal werden verschiedene Aspekte beurteilt. Im Analkanal werden die Schließmuskelspannung, sowie mögliche Schleimhauteinrisse und Knoten untersucht. Im Rektum werden Blutungen, Knoten und die Verschiebbarkeit der Schleimhaut über der Prostata beurteilt, die durch Verwachsungen herabgesetzt sein kann und erste Anhaltspunkte auf ein fortgeschrittenes Tumorwachstum liefert. Die Prostata selber wird hinsichtlich ihrer Größe, Form, Abgrenzbarkeit, Durchschmerzhaftigkeit, Konsistenz, Knoten, Verhärtungen sowie Flüssigkeitsansammlungen beurteilt.

Die DRU ist stark von der Erfahrung und Art der Durchführung des Untersuchers abhängig, hat eine niedrige Sensitivität (von unter 40%) und erlaubt nur die Beurteilung der posterolateralen Prostataanteile. Dennoch stellt die DRU eine einfache, schnelle und kostengünstig durchzuführende Untersuchung dar. Bei positivem Ergebnis erfolgen weitere Abklärungen in Form einer Stanzbiopsie. Eine Diagnose kann auf Basis einer positiven DRU alleine nicht gestellt werden, vielmehr stellt diese die Weichen für weitere Untersuchungen mit erhöhter Sensitivität und Spezifität. Die DRU ist somit Grundlage zur Früherkennung eines PCa und wird in Deutschland allen Männern ab dem 40. Lebensjahr im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung empfohlen [Deutsche Gesellschaft für Urologie 2014].

2.2.2 TRUS und Prostatastanzbiopsie

Mittels einer transrektalen Sonographie (transrektales Ultraschall, TRUS) kann die Binnenstruktur und das Volumen der Prostata genauer untersucht werden. Im TRUS auffällige Veränderungen, die Hinweis auf ein PCa liefern können, sind unter anderem Sekretaufstau und Verkalkungen der Drüsen, sowie knotige oder echoarme Veränderungen in der Prostata. Maligne Tumore der Prostata stellen sich meist als hypodense, asymmetrische und hyporeflexible Areale in den peripheren Anteilen des Organs dar. Die Sensitivität ist mit beschriebenen Werten zwischen 58 und 86% nicht sehr hoch, auch lassen sich nur rund 60% aller PCa mittels TRUS darstellen [Rinnab et al. 2005]. Auf einen suspekten Tastbefund und / oder ein erhöhtes Serum PSA Wert hin sollte die histopathologische Abklärung mittels TRUS gesteuerter Prostatastanzbiopsie erfolgen. Hierbei wird eine durch das Rektum eingeführte Ultraschallsonde mit hochauflösender Frequenz (5 – 7,5 MHz) als Hilfe zur systematischen und gezielten Stanzbiopsie von 10 bis 12 Gewebeproben mittels Stanzzyylinder herangezogen. Durch ein infiltratives Lokalanästhetikum (u.a. vom Amid-Typ) wird hierbei das Schmerzempfinden ausgeschaltet. Die so gewonnenen Stanzzyylinder werden durch einen Pathologen histologisch klassifiziert und u.a. gemäß des Gleason Grading eingeteilt. Eine moderne Variante ist die TRUS gestützte Erstellung eines dreidimensionalen Prostatamodell, in dem sich die Bereiche der vorangegangenen Biopsieentnahmestellen genau festhalten lassen. Bei Re-Biopsien lassen sich somit die zu untersuchenden Areale genauer und eindeutiger identifizieren, was eine bessere Vergleichbarkeit und Therapieplanung zur Folge hat.

2.2.3 PSA

Das Prostata spezifische Antigen (PSA) ist eine Serinprotease, die bei einem gesunden Mann vom Drüsenepithel der Prostata und periurethralen Drüsen produziert wird. Es gelangt mit dem Prostatasekret in das Ejakulat und verflüssigt dieses über eine biochemische Reaktion nach der Ejakulation. Es kann im Serum durch Radio- oder Enzymimmunoassays bestimmt werden. Internationale Standards sind hier nicht gegeben, sodass die Vergleichbarkeit nur innerhalb eines Herstellersystems gegeben ist. Das Gesamt-PSA im Blutserum (tPSA, von englisch: total) setzt sich aus an Proteinen wie Chymotrypsin und an Makroglobulin gebundenem PSA (cPSA, englisch: complex) und freiem PSA (fPSA, englisch: free) zusammen. Das PSA wurde in seiner Organspezifität 1979 erstmalig beschrieben, wenn später auch vernachlässigbar geringe Sekretmengen in Brust-, Speichel- & Schilddrüse, sowie in Lungen, Hoden und Uterus nachgewiesen werden konnten [Wang et al. 1979, Yousef und Diamandis 2001].

Beim gesunden Mann korreliert der PSA Wert mit der Größe der Prostata. Medikamentöse Therapien wie z.B. mit einem 5-Alpha-Reduktase-Hemmer können den PSA Wert negativ beeinflussen. Auch können neben der altersentsprechenden Vergrößerung der Prostata andere benigne Erkrankungen, wie eine akute oder chronische Prostatitis, eine benigne Prostatahyperplasie (BPH), sowie andere mechanische Reizungen wie Sport, Geschlechtsverkehr, Verstopfungen oder medizinische Untersuchungen bzw. Manipulationen (u.a. DRU, TRUS, Blasenspiegelung oder -kathetereinlage) den Wert erhöhen.

PCa Zellen exprimieren PSA in einem entdifferenziert hohen Verhältnis. Somit kann PSA als Tumormarker beim PCa herangezogen werden. Gemäß den aktuellen Leitlinien wurden altersspezifische Grenzwerte für das tPSA zur Früherkennung eines PCa festgelegt. So beträgt die Grenze bei Patienten bis 40 Lebensjahre 2,5ng/ml im Blutserum, bis 50 Jahre 3,5 ng/ml und bis 60 Jahre 4,5 ng/ml [Deutsche Gesellschaft für Urologie 2014]. Neben dem absoluten Serumwert können zur differenzierten und spezifischeren Betrachtung der PSA Diagnostik noch weitere Parameter herangezogen werden. Dazu zählt die PSA Dichte (PSA Konzentration in Abhängigkeit vom Prostatavolumen), der Quotient von fPSA an tPSA (unter 20% ist die PCa Wahrscheinlichkeit erhöht), sowie die serielle Messung der tPSA-Verdopplungszeit (tPSA Verdopplung <12 Monate = erhöhtes Karzinomrisiko). Aufgrund der niedrigen Spezifität dient der PSA Test wie andere Tumormarker nicht zur Diagnosevalidierung, sondern vielmehr zur Detektion und als Verlaufsparemeter. Ein erhobener Wert sollte nie isoliert, sondern immer im klinischen Kontext gesehen werden. Der positive prädiktive Wert des PCa liegt bei PSA Werten zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml bei 25 - 35%, bei Werten über 10 ng/ml bei 50 - 80% [Schmelz et al. 2014]. Nach einer radikalen Prostatektomie sollte der PSA Wert unterhalb der Nachweisgrenze liegen, somit ist unter o.g. Einschränkungen eine Rezidivverlaufsbeobachtung möglich.

Durch die Einführung des flächendeckenden PSA Test in den 1980er Jahren wurde eine hohe Anzahl an insignifikanten und damit nicht behandlungswürdigen PCa entdeckt. Der Nutzen der PSA Wertbestimmung wird daher kontrovers diskutiert, stellt aber in der Praxis eine einfache und kostengünstig durchzuführende Untersuchung dar, mittels der Erkrankungen der Prostata frühzeitig beobachtbar sind.

2.2.4 MRT und CT bzw. Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT)

Gemäß einem Expertenkonsens der aktuellen S3 Leitlinie [Deutsche Gesellschaft für Urologie 2014] soll für die Primärdiagnostik des PCa keine MRT (diffusionsgewichtet oder dynamisch kontrastmittelverstärkt) herangezogen werden. Die hierfür vorhandene Datenlage lässt auf keinen belegbaren Vorteil bezüglich der Detektion eines PCa gegenüber Alternativmethoden schließen. Der Nutzen einer präoperativen MRT vor einer radikalen Prostatektomie (RP) nach erfolgter Diagnosestellung zur präzisen chirurgischen Planung des Absetzungsrandes zeigt keinen Vorteil [Rud et al. 2015]. Jedoch kann eine MRT als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt. Vergleichbare Ergebnisse liegen bezüglich einer CT bzw. PET/CT vor. Sowohl für die Primärdiagnostik als auch das lokale Staging ist es schwierig, zwischen Karzinomzellen und benignen Veränderungen (insbesondere der BPH) zu unterscheiden. Einzig zur Beurteilung fraglich pelviner Lymphknotenmetastasen, sowie zur Bestrahlungsplanung ist der Einsatz einer CT in Erwägung zu ziehen. Bei der Abklärung von Lymphknotenmetastasen ist eine PET/CT aufgrund der weniger invasiven Verfahren wie CT oder MRT bei vergleichbarem Nutzen nicht angezeigt. Zur Detektion von Knochenmetastasen ist die Knochenszintigraphie derzeit noch der Goldstandard, genauere Studienergebnisse sind noch zu erheben [Deutsche Gesellschaft für Urologie 2014].

2.3 Therapie

Die Therapie des PCa ist hauptsächlich vom Stadium der Erkrankung abhängig. So stehen beim lokal begrenzten und nicht metastasierten PCa als kurative Therapieformen die radikale Prostatektomie (RP), sowie die Strahlentherapie zur Verfügung. Hat der Tumor bereits Fernmetastasen gebildet, stehen als palliative Optionen eine Hormonablation sowie eine Chemotherapie zur Verfügung. Unter bestimmten Umständen kann auch ein abwartendes Management sinnvoll sein, bei dem zwischen aktiver Überwachung („active surveillance“) und beobachtendem Zuwarten („watchful waiting“) unterschieden wird. Neben Tumorstadium und -ausdehnung werden bei der Therapieplanung auch die Bedürfnisse, sowie Komorbiditäten und Alter der Patienten in Betracht gezogen [Deutsche Gesellschaft für Urologie 2014, Grimm et al. 2012].

2.3.1 Radikale Prostatektomie (RP)

Ziel der RP ist die komplette Entfernung von Prostata mit Kapsel, den Endstücken der Samenleiter und den Samenblasen. Eine RP sollte in Betracht gezogen werden, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreicht werden kann. Hierbei wird grundsätzlich zwischen zwei unterschiedlichen Verfahren unterschieden: einer offen laparotomischen RP (retropubisch oder perineal) und einer minimalinvasiven RP (laparoskopisch intra- oder extraperitoneal, Roboter-assistiert laparoskopisch intra- oder extraperitoneal). Die Wahl des Operationsverfahrens hängt einerseits von der Erfahrung und den Fähigkeiten des Operateurs, andererseits von den Wünschen des Patienten ab. Die radikale retropubische RP ist (Stand 2011) die häufigste angewandte Methode zur vollständigen Entfernung der Prostata [Hugosson et al. 2011]. Der Vorteil liegt darin, dass intraoperativ in einer Sitzung eine gleichzeitige pelvine Lymphadenektomie möglich ist, die bei anderen offenen Verfahren (z.B. perineal) ggf. in einer weiteren Sitzung durchgeführt werden muss. Als Nachteile gelten ein höherer Blutverlust und die größere Invasivität des Eingriffs. Mögliche intraoperative Komplikationen stellen Blutungen, Belastungsinkontinenz, erektile Dysfunktion, Rektumverletzungen, sowie Ureterläsionen dar. Als postoperative Komplikationen können bleibende Inkontinenz, erektile Dysfunktion durch Schädigung von periprostatischem Nervengewebe sowie eine Anastomosenstriktur auftreten [Schmelz et al. 2014, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2014].

Als modernes Verfahren wird die Roboter-assistierte (da Vinci®) RP angesehen, bei der die Bewegungen des laparoskopischen Instrumentariums durch einen feinmechanischen Roboter ausgeführt werden. Hierbei gibt der Operateur die Steuersignale von einer separaten Computerkonsole aus. Die Vorteile dieses Verfahrens liegen in der Möglichkeit der bis zu zehnfachen Vergrößerung mittels dreidimensionaler Optik und der Reduktion iatrogenen Zitterbewegungen durch die zwischengeschaltete Computerschnittstelle. Hierdurch sind besonders nervenschonende Operationsverfahren möglich, die die o.g. Komplikationsrate an Nervenläsionen minimieren kann. Durch die nervenerhaltende Operationstechnik (Abschieben des Gewebes von der Kapsel) kommt es jedoch häufiger zu iatrogenen Kapselverletzungen, die als Artefakte die Inzidenz der Kapselverletzungen erhöhen. Die Vorteile eines minimal-invasiven Zugangsweges liegen gegenüber einem offen-laparotomischen Verfahren in einem niedrigeren intraoperativen Blutverlust und damit verbundener niedriger Bluttransfusionsrate, einem geringeren perioperativen Analgetikabedarf, einer kürzeren Krankenhausverweildauer sowie einer kürzeren Katheterverweildauer. Nachteile sind neben dem erhöhten materiellen und finanziellen Aufwand, längere Operationszeiten, sowie längere Lernkurven für die Operateure [Tooher et al 2011].

2.3.2 Strahlentherapie

Das Prinzip der Strahlentherapie beruht auf der Applikation zytotoxischer Strahlendosen mit hoher Präzision in der Prostata um das umliegende gesunde Gewebe zu schonen. Damit wird ein lokales Absterben der Tumorzellen erzielt. Grundsätzlich wird zwischen einer Bestrahlung von außen, der sog. perkutanen (lat. per: über, cutis: Haut) Radiatio und der interstitiellen (lat.: zwischen den Zellen) Radiatio unterschieden, bei der mit radioaktivem Material bespickte Implantate temporär in der Prostata belassen werden. Bei der interstitiellen Radiatio werden entweder radioaktive Partikel mit kurzer Halbwertszeit für mehrere Tage (Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie) implantiert, oder Partikeln mit einer hohen Strahlungsintensität in einer Sitzung eingebracht und wieder entfernt (High-Dose-Rate Brachytherapie (HDR) / Afterloading). Die HDR-Brachytherapie kann sowohl mit der perkutanen Radiatio kombiniert, wie auch als alleinige Monotherapie durchgeführt werden. Die LDR-Brachytherapie kann nicht mit anderen Optionen kombiniert werden und stellt eine adäquate Alternative bei Niedrigrisiko PCa zur operativen RP dar. In einer groß angelegten Studie konnte der Erfolg einer kombinierten HDR-Brachytherapie gegenüber einer RP bei Hochrisikopatienten mit PCa gezeigt werden [Rud et al. 2015], wenngleich prinzipielle Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Effektivität strahlentherapeutischer Therapieverfahren vorliegen. So ist z.B. die Beurteilung des posttherapeutischen Verlaufes ungenau, da der PSA Wert interindividuellen Schwankungen unterliegt und somit keine genauen Hinweise auf ein mögliches Rezidiv liefert. Biopsien zur Kontrolle des Therapieverlaufes sind nicht eindeutig zu beurteilen, da etwaiges Tumorgewebe in Folge der Radiatio noch absterben oder als Rezidiv gewertet werden kann. Auch ist die Auswahl der Patienten weniger genau definierbar, da ein Lymphknotenstaging meist und ein pathologisches Staging nicht gegeben sind. Die Vorteile beruhen auf der weitestgehenden Vermeidung der operations- und anästhesiologischen Risiken (i.d.R. ist eine Spinalanästhesie für den Eingriff ausreichend) und den damit weniger vorhandenen Einschränkungen bei Komorbiditäten [Schmelz et al. 2014].

2.3.3 Hormonablation

Wenn aufgrund eines metastasierten PCa kein kurativer Therapieansatz mehr möglich ist, kommt als palliativer Ansatz die Suppression des Tumorwachstums im Sinne einer Hormonablation (lat. ablatio: Abtragung, Ablösung) in Betracht. Die adjuvante / neoadjuvante Behandlung vor oder nach Therapie mit kurativer Intention ist ebenfalls möglich. Die meisten PCa Zellen reagieren auf Androgene

(Sexualhormone) wie hauptsächlich dem körpereigenen Testosteron mit einem Wachstumsstimulus. Den PCa Zellen wird bei der Hormonablation dieser Stimulus durch Unterdrückung der Androgenwirkung mit dem Ziel entzogen, den weiteren Tumorprogress aufzuhalten. Dies kann zum einen durch eine medikamentöse oder chirurgische Kastration (Reduktion des Testosteronspiegels im Blut auf <50 ng/dl) erreicht werden, zum anderen durch eine Blockade der Hormonrezeptoren durch Antiandrogene. Auch eine Kombination beider Verfahren ist möglich.

Da i.d.R. nicht alle PCa Zellen androgensensibel sind, kommt es nach Jahren der Remission oft zu einem Tumorprogress. Die Nebenwirkungen einer Hormonablation entstehen aus dem Fehlen der physiologischen Wirkung des Testosterons und umfassen neben Libido- und Potenzverlust auch Osteoporose, depressive Episoden, Anämie, Adipositas, Muskelmasseverlust und Hitzewallungen [Schmelz et al. 2014]. Wird bei einem nicht metastasierten PCa die antiandrogene Therapie als Monotherapie durchgeführt, führt dies nicht zur Verlängerung der Lebenszeit und ist somit nicht angezeigt [Lu-Yao et al 2008].

2.3.4 Chemotherapie

Viele Jahre galt die Hormonablation als einzig erfolgversprechende Palliativtherapie beim metastasierten PCa. Da sich jedoch einige PCa als klinisch kastrationsresistent erwiesen, wurde eine Reihe von Chemotherapeutika mit der Zielsetzung untersucht, den Tumorprogress aufzuhalten. Als erfolgreichste Therapieoption hat sich das Medikament Docetaxel in Kombination mit einer antiandrogenen Therapie erwiesen. In Studien konnte eine mediane Lebenszeitverlängerung von 13,6 Monaten gegenüber einer antiandrogenen Monotherapie festgestellt werden [Tannock et al. 2004]. Weitere Chemotherapeutika wie das immunmodulierende Sipuleucel-T [Kantoff et al. 2010] befinden sich derzeit in der Erprobungs- und Zulassungsphase. Grundsätzlich beinhaltet die chemotherapeutische Palliativtherapie beim metastasierten PCa auch konservativ supportive Maßnahmen wie die Linderung knochenmetastaseninduzierter Schmerzen durch Opioide und Bisphosphonate, sowie einer Radionukleotidtherapie.

2.3.5 Aktive Überwachung / Active Surveillance

Nicht jedes lokal begrenzte PCa bedarf zwingend einer operativen Therapie. Wurde bei einem Patienten ein PCa diagnostiziert, kann dessen Verlauf unter Umständen über einen längerfristigen Zeitraum engmaschig beobachtet werden, bis ein kurativer Ansatz ggf. notwendig erscheint. Der Grundgedanke dahinter ist die „Verschonung“ des Patienten vor den nicht unerheblichen Risiken und Belastungen

einer kurativen Intervention, wenn das gemeinsam definierte Ziel der verbliebenen Lebenszeit mit vergleichsweise hoher Lebensqualität auch anderweitig erreicht werden kann. Für eine Active Surveillance (AS) qualifizieren sich Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgrund ihrer Komorbiditäten ohnehin eine geschätzte Lebenserwartung von < 10 Jahren haben, sowie einen PSA-Wert < 10ng/dl, einen Gleason-Score < 6, ein Tumorstadium ungleich größer cT1 und cT2a, einen Tumor in < 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10 bis 12 Stenzen und dabei < 50% Tumor pro Stanze. Der Patient sollte ausreichend psychisch belastbar sein, um mit der Situation in subjektiv adäquater Art und Weise umgehen zu können. Das Hauptrisiko bei der AS liegt in einem falsch diagnostizierten PCa Stadium, das den optimalen Startpunkt eines potentiell kurativen Therapieansatzes verstreichen lässt [Schmelz et al. 2014, Deutsche Gesellschaft für Urologie 2014]. In einer groß angelegten Studie wurde für Patienten mit einer Niedrigrisiko-Konstellation in einem Zeitraum von median 10 Jahren kein Überlebensvorteil für eine RP gegenüber einer AS gezeigt. Für Patienten mit einem PSA-Wert >10ng/dl oder intermediärem bzw. hohem Risiko konnte ein geringfügiger Überlebensvorteil aufgezeigt werden [Wilt et al. 2012].

2.3.6 Beobachtendes Zuwarten / Watchful Waiting (WW)

Das Watchful Waiting (WW) verfolgt prinzipiell dieselben Ziele wie die AS. Hier werden jedoch keine klaren Kriterien definiert, die den Beginn einer kurativen Therapie anzeigen. Vielmehr stellt es ebenfalls für Patientenklintel mit einer geschätzten Lebenserwartung von <10 Jahren und einem hohen Grad an Komorbiditäten eine Behandlungsstrategie für den optimalen Beginn einer palliativen Therapie dar. Die Tumorsymptomatik spielt für den Zeitpunkt der verzögerten palliativen Intervention eine Rolle. Da bisher kein anerkanntes Instrument zur Messung der Komorbidität beim PCa bestimmt wurde, entspricht die Bestimmung der Lebenserwartung des Patienten einer Einschätzung, die immer gemeinsam mit dem Patienten besprochen werden sollte [Deutsche Gesellschaft für Urologie 2014].

3 Studie zur Kapselinzision auf das Auftreten biochemischer Rezidivparameter

3.1 Patienten und Methoden

3.1.1 Patientenpopulation

In der wissenschaftlichen Datenbank des Martiniklinik Prostatakrebszentrums am UKE identifizierten wir 3253 konsekutive Patienten, die sich zwischen 2009 und 2011 am Prostatakrebszentrum der Martini-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgrund eines klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms einer roboterassistierten (n = 532) oder einer offenen (n = 2.704) RP unterzogen hatten. Alle Patienten wurden von einem von zehn High-Volume-Chirurgen operiert. Jeder der 10 Operateure operiert mehr als 100 Patienten pro Jahr. Die Daten wurden prospektiv in einer vom Prüfungsgremium (Institutional Review Board) genehmigten Datenbank gesammelt. Unmittelbar nach dem Eingriff wurden vom Operateur das Auftreten und die Seite (links, rechts oder bilateral) einer intraoperativen Kapselinzision im Operationsbericht vermerkt. Wenn der Operateur eine Kapselinzision feststellte, wurde die Präparation in der richtigen Schicht fortgesetzt, um das angrenzende Kapselgewebe zu erhalten. Außerdem wurde die Kapselinzision nach der Entfernung der Prostata mit Tinte markiert, was auf dem Pathologiebogen angegeben wurde. Aufgenommen wurden in die Studie Patienten mit einer bilateralen nerverhaltenden RP (n = 2.268), mit einer unilateralen nerverhaltenden RP (n = 768) und mit einer nicht-nerverhaltenden RP (n = 217). Außerdem wurden folgende Daten prospektiv erfasst: der präoperative PSA-Wert, das pT-Stadium, der Lymphknotenstatus, der Gleason-Score, der Status der Resektionsränder, das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation, der Body-Mass-Index des Patienten und das Volumen der Prostata und des Tumors.

3.1.2 Operationsverfahren und histologische Beurteilung

Der Eingriff erfolgte als offene retropubische oder roboterassistierte laparoskopische RP; diese Verfahren wurden bereits an anderer Stelle beschrieben [Budäus et al. 2009, Beyer et al. 2014]. Das pathologische Ergebnis wurde anhand des Staging-Systems des American Joint Cancer Committee (AJCC) aus dem Jahr 2002 beurteilt und das Tumor-Grading wurde mithilfe des Gleason-Grading-Systems

durchgeführt [Gleason und Mellinger (1974), Shuford et al. 2004, Ohori et al. 1995]. In dem Zeitraum ist es zu keinen signifikanten Änderungen der Operationstechnik gekommen. Die Durchführung der intrafaszialen Nerverhaltung wurde bereits an anderer Stelle beschrieben (NeuroSAFE) [Schlomm et al. 2012]. Positive Resektionsränder lagen definitionsgemäß dann vor, wenn zwischen mindestens einer malignen Drüse und dem mit Tinte eingefärbten Resektionsrand Kontakt bestand. Der definitive Status der Resektionsränder wurde von einem Pathologen, der Experte für den Urogenitalbereich war, anhand der ganzen Prostata und der NeuroSAFE-Schnitte bestimmt. Die Durchführung der histopathologischen Beurteilung wurde bereits an anderer Stelle beschrieben [Schlomm et al. 2012].

3.1.3 Nachsorge

Nach einer RP wurde bei den Patienten im Rahmen der Nachsorge regelmäßig der PSA-Wert kontrolliert und eine digitale rektale Untersuchung vorgenommen. Postoperative bildgebende Untersuchungen zur Feststellung eines Lokalrezidivs oder einer systemischen Ausbreitung wurden in Abhängigkeit von den PSA-Werten und dem Auftreten von weiteren Symptomen durchgeführt. Ein biochemisches Rezidiv war definiert als ein PSA-Wert von $>0,2$ ng/ml [Mottet et al. 2014].

3.1.4 Statistische Analysen

Um Unterschiede in unseren jeweiligen Teilstichproben feststellen zu können, wurden t-Tests zum Vergleich der Mittelwerte von zwei Gruppen, Pearsons Chi-Quadrat-Tests und Kruskal-Wallis-Tests angewendet. Es wurden uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen verschiedenen Risikofaktoren (Operationstechnik, nerverhaltendes Verfahren, PSA-Wert, pT-Stadium, Lymphknotenstatus, Gleason-Score, Status der Resektionsränder, Prostatavolumen) und der Kapselinzision zu beurteilen. Der Einfluss der Kapselinzision auf das biochemische Rezidiv wurde mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven sowie uni- und multivariablen Cox-Proportional-Hazard-Modellen analysiert, einschließlich herkömmlicher Prognosefaktoren nach einer RP. Die statistischen Analysen erfolgten mithilfe von JMP Software v. 9.0.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) und R v.2.13.1 (R Project for Statistical Computing, www.r-project.org).

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Ausgangsmerkmale

In Tabelle 3 sind die Patientenmerkmale zusammengefasst, stratifiziert nach der Seite der vom Operateur definierten Kapselinzision. Die Patienten mit einer Kapselinzision hatten im Vergleich mit den Patienten ohne Kapselinzision niedrigere präoperative PSA-Werte ($p = 0,002$) und ein niedrigeres pT-Stadium ($p < 0,001$), eine niedrigere Rate für einen Lymphknotenbefall ($p < 0,001$) und einen niedrigeren Gleason-Score ($p < 0,001$) sowie ein geringeres Prostatavolumen ($p < 0,001$). Bei Patienten, die sich einer nerverhaltenden Operation unterzogen, kam es häufiger zu einer Kapselinzision als bei Patienten mit einer nicht-nerverhaltenden RP (35,7 % versus 15,2 %, $p < 0,001$). Während einer offenen RP traten häufiger Kapselinzisionen auf als während einer roboterassistierten laparoskopischen RP (37,8 % versus 16,5 %, $p < 0,001$). Die Patienten mit einer Kapselinzision wiesen eine niedrigere Rate für positive Resektionsränder auf (12,8 % versus 17,8 %, $p < 0,001$; Tabelle 3). Die Rate für positive Resektionsränder lag bei Patienten mit einer Erkrankung im Stadium pT2 bei 6,9 % (7,6 % bei Patienten ohne Kapselinzision, 6,5 % bei Patienten mit unilateraler Kapselinzision und 4,5 % bei Patienten mit bilateraler Kapselinzision; Tabelle 3). Bei 70,1 % der Patienten mit organbegrenztem Tumor und positivem Resektionsrand trat keine vom Operateur definierte Kapselinzision auf.

Tabelle 3 Patientencharakteristika von 3253 Patienten, die sich zwischen 2009 und 2011 einer RP unterzogen, aufgeteilt nach dem Auftreten einer CapI [Mandel et al. 2016]

Parameter	n	Keine Inzision	unilaterale Inzision	bilaterale Inzision	p Wert
Patienten	3253	2136 (65.7)	723 (22.2)	394 (12.1)	
prä OP PSA (ng/ml)					
<4	414 (12.7)	264 (12.4)	98 (13.6)	52 (13.2)	0.0019
4-10	2025 (62.3)	1305 (61.2)	447 (61.8)	273 (69.3)	
10-20	580 (17.9)	390 (18.3)	139 (19.2)	51 (12.9)	
>20	229 (7.1)	172 (8.1)	39 (5.4)	18 (4.6)	
pT Status					
pT2	2220 (68.3)	1423 (66.7)	511 (70.7)	286 (72.6)	<0.0001
pT3a	607 (18.7)	390 (18.3)	141 (19.5)	76 (19.3)	
≥pT3b	424 (13.0)	321 (15.0)	71 (9.8)	32 (8.1)	
pN Status					
pNx	796 (24.5)	423 (19.8)	208 (28.9)	165 (41.9)	<0.0001
pN0	2191 (67.5)	1499 (70.3)	473 (65.7)	219 (55.6)	
pN1	258 (8.0)	209 (9.8)	39 (5.4)	10 (2.5)	
Gleason Score					
≤3+3	329 (10.1)	202 (9.5)	69 (9.5)	58 (14.7)	<0.0001

3+4	2146 (66.0)	1342 (62.9)	518 (71.6)	286 (72.6)	
4+3	552 (17.0)	402 (18.8)	110 (15.2)	40 (10.2)	
≥4+4	223 (6.9)	187 (8.8)	26 (3.6)	10 (2.5)	
Nerverhaltung					
Bilateral	2268 (69.7)	1425 (66.7)	536 (74.1)	307 (77.9)	<0.0001
Unilateral	768 (23.6)	527 (24.7)	166 (23.0)	75 (19.0)	
keine	217 (6.7)	184 (8.6)	21 (2.9)	12 (3.0)	1084
Resektionsrandstatus (alle Patienten)					
R0	2727 (83.9)	1754 (82.2)	624 (86.3)	349 (88.8)	0.0009
R1	522 (16.1)	379 (17.7)	99 (13.7)	44 (11.2)	
Resektionsrandstatus (nur pT2)					
R0	2065 (93.1)	1314 (92.4)	478 (93.5)	273 (95.5)	0.2637
R1	154 (6.9)	108 (7.6)	33 (6.5)	13 (4.5)	
Operationsverfahren					
Roboter-assistiere RP	532 (16.4)	444 (20.8)	68 (9.4)	20 (5.1)	
Offene RP	2721 (83.6)	1692 (79.2)	655 (90.6)	374 (94.9)	<0.0001

3.2.2 Risikofaktoren für eine Kapselinzision

Die Risikofaktoren für eine vom Operateur definierte Kapselinzision sind in Tabelle 4 aufgeführt. Patienten, die sich einer roboterassistierten RP unterzogen, hatten ein niedrigeres Risiko für eine Kapselinzision als Patienten mit einer offenen RP (Odds Ratio (OR) = 0,33, 95 %-Konfidenzintervall (KI) = 0,25–0,41, $p < 0,001$ für die univariate Analyse; OR = 0,30, 95 % KI = 0,23–0,38, $p < 0,001$ für die multivariate Analyse; Tabelle 4) und Patienten mit einer nerverhaltenden Operation hatten ein höheres Risiko als Patienten ohne Nerverhaltung (OR = 3,10, 95 % KI = 2,15–4,59, $p < 0,001$ für die univariate Analyse; OR = 2,05, 95 % KI = 1,37–3,15, $p = 0,004$ für die multivariate Analyse; Tabelle 4). Nach statistischer Adjustierung für andere Risikofaktoren war die extrakapsuläre Ausdehnung in einer multivariaten Analyse signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine Kapselinzision assoziiert (pT3a versus pT2: OR = 1,28, 95 % KI = 1,04–1,58, $p = 0,020$), während dies für eine Erkrankung mit einem Stadium von \geq pT3b im Vergleich zu pT2 Tumoren nicht galt (\geq pT3b versus pT2: OR = 1,18, 95 % KI = 0,86–1,62, $p = 0,293$; Tabelle 4). Außerdem waren in einer multivariaten Analyse der Lymphknotenbefall (OR = 0,66, 95 % KI = 0,45–0,95, $p = 0,026$) und ein hoher Gleason-Score ($\geq 4 + 4$ versus $3 + 3$) (OR = 0,54, 95 % KI = 0,32–0,88, $p = 0,013$) signifikant mit einem geringeren Risiko für eine Kapselinzision assoziiert (Tabelle 4). Der Status der Resektionsränder korrelierte in einer multivariaten Analyse nicht mit einer Kapselinzision (OR = 0,93, 95 % KI = 0,73–1,17, $p = 0,528$; Tabelle 4).

Tabelle 4 Logistische Regressionsanalysen, die das Risiko einer CapI bestimmen [Mandel et al. 2016]

Parameter	Univariate			Multivariate		
	OR	95%CI	p Wert	OR	95%CI	p Wert
Roboter-assistierte RP vs. offene RP	0.33	0.25 - 0.41	<.0001	0.3	0.23 - 0.38	<.0001
präoperatives PSA						
4-10 vs. <4	0.97	0.78 - 1.21	0.7937	0.94	0.75 - 1.19	0.5988
10-20 vs. <4	0.86	0.66 - 1.12	0.2557	1.02	0.77 - 1.35	0.8877
>20 vs. <4	0.58	0.4 - 0.83	0.0029	0.95	0.64 - 1.4	0.7823
pT-Status						
pT3a vs. pT2	0.99	0.82 - 1.2	0.9451	1.28	1.04 - 1.58	0.0204
≥pT3b vs. pT2	0.57	0.45 - 0.72	<.0001	1.18	0.86 - 1.62	0.2931
pN-Status						
pNx vs. pN0	1.91	1.62 - 2.25	<.0001	1.86	1.55 - 2.23	<.0001
pN1 vs. pN0	0.51	0.36 - 0.7	<.0001	0.66	0.45 - 0.95	0.0262
Gleason Score						
3+4 vs. 3+3	0.95	0.75 - 1.21	0.6923	1.12	0.86 - 1.45	0.4015
4+3 vs. 3+3	0.59	0.44 - 0.79	0.0004	0.8	0.57 - 1.12	0.197
≥4+4 vs. 3+3	0.31	0.2 - 0.46	<.0001	0.54	0.32 - 0.88	0.0131
nerverhaltend						
ja vs. nein	3.1	2.15 - 4.59	<.0001	2.05	1.37 - 3.15	0.0004
Resektionsrandstatus						
R1 vs. R0	0.68	0.55 - 0.84	0.0002	0.93	0.73 - 1.17	0.5279

3.2.3 Biochemisches Rezidiv

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 36,2 Monate (Interquartilsabstand = 24,3–38,2). Bei 17,4 % der Patienten trat während der Nachbeobachtung ein Rezidiv auf. Insgesamt kam es bei 22,2 % bzw. 12,1 % der Patienten zu einer unilateralen bzw. einer bilateralen vom Operateur definierten Kapselinzision. Die biochemischen rezidivfreien Drei-Jahres-Überlebensraten lagen für Patienten ohne Kapselinzision, mit unilateraler bzw. bilateraler Kapselinzision bei 78,8 %, 79,9 % bzw. 82,1 % ($p = 0,13$). Die Kapselinzision hatte keinen signifikanten Einfluss auf das biochemische rezidivfreie Überleben (Bild 2). Weder bei einem Vergleich zwischen unilateraler Kapselinzision und keiner Kapselinzision (Hazard Ratio (HR) = 1,07, 95 % KI = 0,86–1,31, $p = 0,55$), noch bei einem Vergleich zwischen bilateraler Kapselinzision und keiner Kapselinzision (HR = 1,16, 95 % KI = 0,91–1,65, $p = 0,17$) hatte die Kapselinzision in uni- und multivariaten Cox-Regressionsmodellen nach Adjustierung für herkömmliche Prognosefaktoren einen unabhängigen Einfluss auf ein biochemisches Rezidiv. Ein höheres pT-Stadium ($p < 0,0001$), ein höherer Gleason-Grad ($p < 0,0001$) und ein Lymphknotenbefall ($p < 0,0004$) waren in einer multivariaten Analyse signifikant mit einem biochemischen Rezidiv assoziiert (Tabelle

5). Das Vorliegen von positiven Resektionsrändern hatte in einer multivariaten Analyse keinen Einfluss auf ein biochemisches Rezidiv (HR = 1,03, 95 % KI = 0,83–1,28, p = 0,76) (Tabelle 5).

Bei Patienten mit organbegrenztem Tumor war der Status für positive Resektionsränder in einer univariaten Analyse (Bild 3; p = 0,0019) und in einer multivariaten Analyse nach Adjustierung für bekannte Prognosefaktoren signifikant mit einem schlechteren biochemischen rezidivfreien Überleben assoziiert (HR = 2,06, 95 % KI = 1,29–3,14, p = 0,003; Tabelle 6). Das Auftreten einer Kapselinzision bei Patienten mit einer Erkrankung im Stadium pT2 war in einer multivariaten Analyse nicht signifikant mit dem biochemischen rezidivfreien Überleben assoziiert (Tabelle 6).

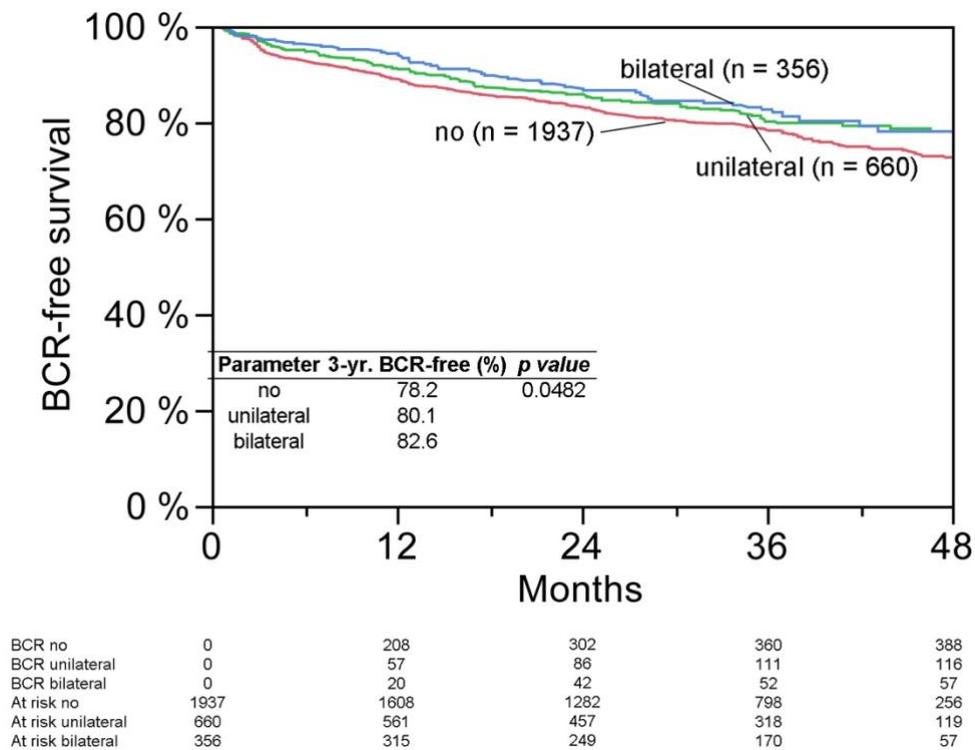


Abbildung 2 Biochemisch rezidivfreies Überleben bezogen auf das Ausmaß der CapI [Mandel et al 2016]

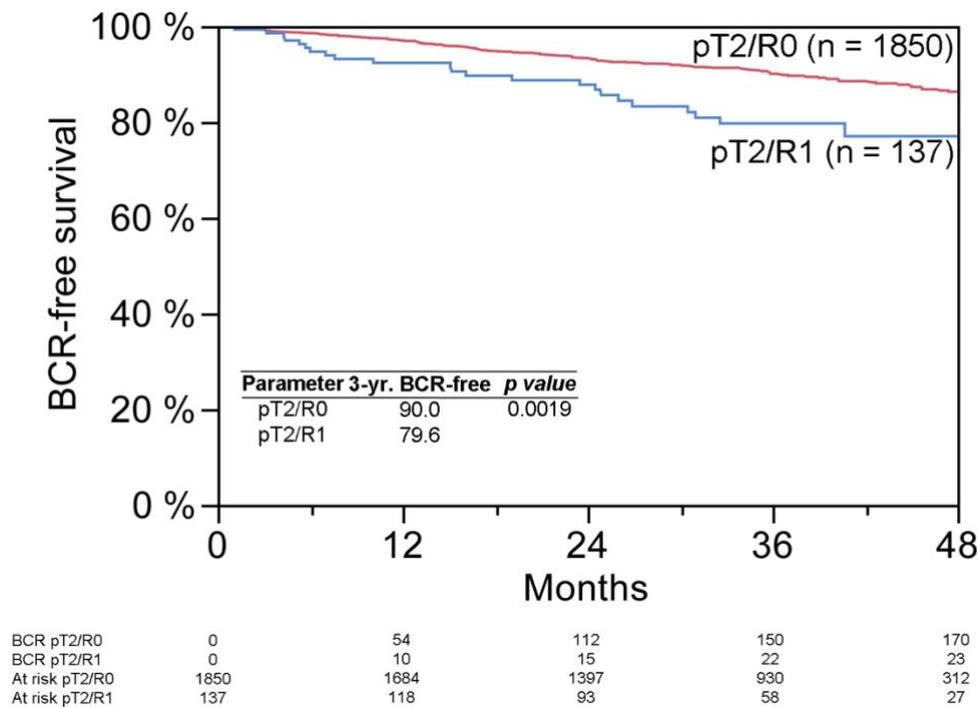


Abbildung 3 Biochemisch rezidivfreies Überleben bei Patienten mit organbegrenztem Tumor, aufgeteilt nach dem Resektionsrandstatus [Mandel et al. 2016]

3.3 Diskussion

Es wurden mehrere Studien zum onkologischen Ergebnis bei Patienten mit einer Kapselinzision veröffentlicht. Da es in Bezug auf die Definition für eine Kapselinzision in der vorhandenen Fachliteratur erhebliche Unterschiede gibt, weichen die beschriebenen Ergebnisse voneinander ab [WHO und GLOBACON 2012]. Wir konnten keinen signifikanten Einfluss der Kapselinzision auf das biochemische rezidivfreie Überleben nachweisen. Während die Kapselinzision in früheren Studien von einem Pathologen histologisch diagnostiziert worden war, wurde die Kapselinzision in der vorliegenden Analyse unmittelbar nach der RP von dem Operateur dokumentiert.

Verschiedene Studien, in denen die Kapselinzision mit einem positiven Resektionsrand in organbegrenzten Tumoren gleichgesetzt wurde, zeigten einen negativen Einfluss der Kapselinzision auf das biochemische rezidivfreie Überleben [Preston et al. 2011, Boccon-Gibod et al. 1998, Shuford et al. 2004, Ohori et al. 1995, Cheng et al. 1999, Swindle et al. 2005, Kwak et al. 2010]. Preston et al. beschrieben bei 6.855 Patienten eine Kapselinzisionsrate von 4,17 % und ihren Angaben zufolge erwies sich die Kapselinzision in einer univariaten Analyse als ein prädiktiver Faktor für ein biochemisches Rezidiv (das progressionsfreie Fünf-Jahres-Überleben lag bei 77 % für die Kapselinzision im Vergleich zu 94 % für Patienten mit negativem Resektionsrand in organbegrenzten Tumoren, $p < 0,0001$) [Preston et al. 2011].

Chuang et al. verwendeten eine leicht abweichende Definition und definierten die Kapselinzision als Tumor an dem mit Tinte eingefärbten Rand in derselben Ebene, wo sich die benignen Prostata-Azini bis zum eingefärbten Rand ausdehnen. Die Autoren verglichen die onkologischen Ergebnisse von 135 Patienten mit Kapselinzision (1,3 % der RPs) mit denen von 10.311 Patienten ohne Kapselinzision und beschrieben eine höhere biochemische Rezidivrate für die Gruppe mit Kapselinzision im Vergleich mit den Patienten mit einem organbegrenzten Tumor oder einem Tumor mit fokaler extraprostatischer Ausdehnung und negativen Resektionsrändern [Chunag et al. 2007]. Die Patienten mit einer Kapselinzision hatten eine niedrigere Rezidivrate als die Patienten mit einer großen extraprostatischen Tumorausdehnung und positiven Resektionsrändern.

Da positive Resektionsränder mit einem erhöhten Risiko für ein biochemisches Rezidiv verbunden sind [Yossepowitch et al. 2014, Boorjian et al. 2010, Chalfin et al. 2012, Mauermann et al. 2013, Pfitzenmaier et al. 2008], erscheint es nicht überraschend, dass die Kapselinzision, wenn sie als positiver Resektionsrand in einem organbegrenzten Tumor definiert wird, einen ungünstigen Effekt auf das biochemische rezidivfreie Überleben hat [Chuang et al. 2007, Preston et al. 2011, Boccon-Gibod et al. 1998, Shuford et al. 2004, Kwank et al. 2010]. Der negative Effekt von positiven Resektionsrändern bei einem organbegrenzten Tumor auf das biochemische rezidivfreie Überleben wurde in unserer Studie sowohl in uni- als auch in multivariaten Analysen bestätigt.

Andere Studien konzentrierten sich auf den Einfluss der Kapselinzision in benignes Prostatagewebe (benigne Prostatadrüsen am eingefärbten Rand) und konnten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem biochemischen rezidivfreien Überleben oder einer höheren Rate für positive Resektionsränder nachweisen [Boccon-Gibod et al. 1998, Koutlidis et al. 2014, Odisho et al. 2013, Kernek et al. 2005].

Kumano und Kollegen untersuchten pT2-Patienten mit histologisch benignen oder malignen Prostatadrüsen am eingefärbten Rand [Kumano et al. 2009]. Die Autoren beschrieben biochemische Rezidivraten von 18,9 % in der Gruppe mit Kapselinzision im Vergleich zu 9,3 % bei Patienten ohne Kapselinzision. In einer multivariaten Analyse fand sich kein signifikanter Einfluss der Kapselinzision. Die Kapselinzisionsrate lag in der Serie mit 267 Männern von Kumano und Kollegen dem pathologischen Befund zufolge bei 19,9 % [Kumano et al. 2009]. In unserer Serie kam es nach Angaben der Operateure bei 35,9 % der organbegrenzten Tumoren zu einer Kapselinzision. Wenn die Kapselinzision als positiver Resektionsrand in organbegrenzten Tumoren definiert war, lagen die veröffentlichten Raten für eine Kapselinzision zwischen 1,3 % und 24,2 % [Preston et al. 2011]. In unserer

Stichprobe wiesen 6,9 % der Patienten mit einem organbegrenzten Tumor positive Resektionsränder auf.

Bei der Betrachtung von anderen Kovariaten als dem Status der Resektionsränder zeigte es sich, dass andere gut bekannte Prognosefaktoren für ein biochemisches Rezidiv, beispielsweise das pT-Stadium, ein Lymphknotenbefall und der Gleason-Score, einen signifikanten Einfluss auf ein biochemisches Rezidiv hatten [Cooperberg et al. 2011].

Sowohl bei uni- als auch bei multivariaten logistischen Regressionsanalysen waren die nerverhaltenden Operationen ein wesentlicher Risikofaktor für eine Kapselinzision. Wie auch häufig in der Fachliteratur beschrieben wird, führt die Nerverhaltung womöglich zu höheren Raten für positive Resektionsränder und wird bei Patienten mit hohem Risiko und lokal fortgeschrittenem Tumor seltener durchgeführt [Yossepowitch et al. 2014, Preston et al. 2014]. In unserer Studie hatten die Patienten, die sich einer nerverhaltenden Operation unterzogen, häufiger einen organbegrenzten Tumor sowie einen niedrigeren Gleason-Score, niedrigere präoperative PSA-Werte und ein geringeres Risiko für einen Lymphknotenbefall. In einer univariaten Analyse kam es bei Patienten mit höheren präoperativen PSA-Werten und höherem pT-Stadium seltener zu einer Kapselinzision. Nach einer statistischen Adjustierung nach der Art der Nerverhaltung (bilateral, unilateral oder keine) konnten diese Ergebnisse allerdings nicht nachgewiesen werden.

Die niedrigere Kapselinzisionsrate für die roboterassistierte laparoskopische RP könnte auf die im Vergleich zur offenen RP besseren Sichtverhältnisse zurückzuführen sein.

Unsere Studie weist einige wichtige Einschränkungen auf. An erster Stelle sind die Einschränkungen zu nennen, die grundsätzlich mit retrospektiven Analysen verbunden sind. Außerdem wurden die Teilnehmer dieser Studie von unterschiedlichen Chirurgen operiert und die Definition für eine Kapselinzision hing allein vom Operateur ab. Zweitens lagen uns keine Informationen über den abschließenden histologischen Befund an der Stelle der Kapselinzision vor (maligne oder benigne). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen positiven Resektionsrändern und einer Kapselinzision wurde in einer multivariaten Analyse jedoch nicht festgestellt. Die Rate für eine vom Operateur definierte Kapselinzision betrug bei den Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium pT2 und positiven Resektionsrändern lediglich 29,9 %. Die Mehrheit der Patienten mit einem pT2-Tumor und positiven Resektionsrändern hatte daher gemäß unserer chirurgischen Definition und im Gegensatz zu der Definition von anderen Autoren keine Kapselinzision [Chuang et al. 2007, Preston et al. 2011, Boccon-Gibod et al. 1998, Shuford et al.

2004, Kwak et al. 2010]. Die mediane Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten ist vergleichsweise kurz und die Ergebnisse könnten bei einer längeren Nachbeobachtungsdauer anders ausfallen.

Trotz der genannten Einschränkungen ist dies die erste Studie, in der vom Operateur definierte und während einer RP auftretende Kapselinzisionen analysiert wurden. Die Studie erweitert die Fachliteratur um wichtige Erkenntnisse zu der Kapselinzision und ihrem Einfluss auf das onkologische Ergebnis.

Tabelle 5 Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen, die ein Auftreten biochemischer Rezidivparameter abschätzen [Mandel et al. 2016]

Parameter	Univariate			Multivariate		
	HR	CI	p value	HR	CI	p value
Prä-OP PSA						
4-10 vs. <4	1.01	0.77 - 1.36	0.9335	1.01	0.76 - 1.36	0.9677
10-20 vs. <4	1.89	1.39 - 2.61	<.0001	1.31	0.96 - 1.81	0.0941
>20 vs. <4	3.37	2.41 - 4.76	<.0001	1.21	0.85 - 1.73	0.2985
pT Status						
pT3a vs. pT2	3.42	2.77 - 4.21	<.0001	2.09	1.67 - 2.61	<.0001
≥pT3b vs. pT2	8.03	6.59 - 9.79	<.0001	2.6	1.97 - 3.42	<.0001
pN Status						
pNx vs. pN0	0.36	0.27 - 0.48	<.0001	0.68	0.5 - 0.92	0.0122
pN1 vs. pN0	4.9	4.02 - 5.94	<.0001	1.56	1.22 - 1.99	0.0005
Gleason score						
3+4 vs. ≤3+3	3.85	2.1 - 8.1	<.0001	2.64	1.42 - 5.6	0.0012
4+3 vs. ≤3+3	17.16	9.36 - 36.12	<.0001	6.67	3.5 - 14.4	<.0001
≥4+4 vs. ≤3+3	30.46	16.39 - 64.66	<.0001	8.44	4.28 - 18.64	<.0001
Resektionsrand						
R1 vs. R0	2.93	2.45 - 3.49	<.0001	1.03	0.83 - 1.28	0.7642
Kapselinzision						
unilateral vs. keine	0.83	0.68 - 1.02	0.0832	1.07	0.86 - 1.31	0.5509
bilateral vs. keine	0.75	0.56 - 0.98	0.0351	1.16	0.86 - 1.53	0.3164
bilateral vs. unilateral	0.9	0.65 - 1.23	0.5018	1.09	0.78 - 1.49	0.6113

Parameter	HR	Capl	p Wert
Prä-OP PSA			
4-10 vs. <4	0.66	0.44 - 1.00	0.0520
10-20 vs. <4	1.02	0.63 – 1.67	0.9304
>20 vs. <4	0.96	0.48 – 1.82	0.9027
pN Status			
pNx vs. pN0	0.62	0.40 – 0.92	0.0164
pN1 vs. pN0	6.35	3.57 - 10.69	<.0001
Gleason Score			
3+4 vs. ≤3+3	2.48	1.28 – 5.57	0.0054
4+3 vs. ≤3+3	7.41	3.61 – 17.30	<.0001
≥4+4 vs. ≤3+3	7.62	2.71 - 21.42	<.0001
Kapselinzision			
unilateral vs. Keine	0.99	0.69 - 1.39	0.9519
bilateral vs. Keine	1.12	0.70 - 1.73	0.6134
bilateral vs. unilateral	1.14	0.67 – 1.88	0.6246
Resektionsrandstatus			
R1 vs. R0	2.06	1.29 - 3.14	0.0033

Tabelle 6 Multivariate Cox-Regressionsanalyse, die ein Auftreten biochemischer Rezidivparameter bei Patienten mit organbegrenztem Tumor abschätzt [Mandel et al. 2016]

3.4 Fazit

Die Forschungsarbeit hat den Einfluss der intraoperativen, vom Operateur definierten Inzision der Prostatakapsel (Kapselinzision) auf das Auftreten eines Rezidivs anhand eines großen Datensatzes der Martiniklinik mit dem Ziel untersucht, Risikofaktoren für die vom Operateur dokumentierten Kapselinzisionen zu identifizieren.

Die Nachbeobachtungszeit der Studie betrug im Median 36,2 Monate und hat folgende Ergebnisse gezeigt: Bei 22,2 % bzw. 12,1 % der Patienten kam es zu einer unilateralen bzw. einer bilateralen Kapselinzision. Die Kapselinzision tritt häufiger während einer offenen RP ($p < 0,0001$) und einer nervenerhaltenden Operation ($p = 0,0004$) auf. Das biochemisch rezidivfreie drei-Jahres-Überleben lag für Patienten ohne Kapselinzision, mit unilateraler bzw. mit bilateralen Kapselinzision bei 78,8 %, 79,9 % bzw. 82,1 % ($p = 0,13$). In einer multivariaten Analyse fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem biochemischen Rezidiv und dem pT-Stadium ($p < 0,0001$), dem Gleason-Grad ($p < 0,0005$) und dem Lymphknotenstatus ($p < 0,0005$). Die Kapselinzision hatte jedoch keinen unabhängigen Einfluss auf das Auftreten eines biochemischen Rezidivs (unilaterale Kapselinzision versus keine Kapselinzision, $p = 0,55$; bilaterale Kapselinzision versus keine Kapselinzision, $p = 0,32$).

Die vom Operateur definierte Kapselinzision kommt bei einer relevanten Anzahl von RPs vor und tritt den Studienergebnissen zu Folge häufiger während einer nervenerhaltenden RP als einer nicht-nervenerhaltenden RP. Des Weiteren wird sie bei einer offenen RP häufiger beobachtet als bei einer roboterassistierten RP. Die Kapselinzision und das Ausmaß der Kapselinzision scheinen die Inzidenz des frühzeitigen biochemischen Rezidivs jedoch nicht zu beeinflussen.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der vom Operateur definierten und während einer RP auftretenden Kapselinzision und dem biochemischen rezidivfreien Überleben festgestellt werden.

4 Literaturverzeichnis

- Arnold, Karim-Kos, Coebergh, et al. 2013. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.002.
- Berkow, Barnard, Saxe, Ankerberg-Nobis (2007). Diet and survival after prostate cancer diagnosis. *Nutr Rev*. Sep;65(9): 391-403.
- Beyer, Schlomm, Tennstedt, Boehm, Adam, Schiffmann, Sauter, Wittmer, Steuber, Graefen, Huland, Haese (2014). A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 66:138–144.
- Boccon-Gibod, Ravery, Vordos, Toubanc, Delmas (1998). Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 160:1383–1385.
- Boorjian, Karnes, Crispen, Carlson, Rangel, Bergstralh, Blute (2010). The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostatespecific antigen era. *J Urol* 183:1003–1009.
- Bostwick, Burke, Djakiew, Euling, Ho, Landolph, Morrison, Sonawane, Shifflett, Waters, Timms (2004). Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 2004 Nov 15;101(10 Suppl):2371-490.
- Budäus, Isbarn, Schlomm et al. (2009). Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 56:317–324.
- Caini, Gandini, Dudas, Bremer, Severi, Gherasim (2014), Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2014 Aug;38(4):329-38. doi: 10.1016/j.canep.2014.06.002. Epub 2014 Jun 28.
- Carter, Ewing, Ward et al. (1990). Allelic loss of chromosomes 16q and 10q in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci*; 87:8751-5.
- Chalfin, Dinizo, Trock, Feng, Partin, Walsh, Humphreys, Han (2012). Impact of surgical margin status on prostate-cancer-specific mortality. *BJU Int* 110:1684–1689.
- Cheng, Darson, Bergstralh, Slezak, Myers, Bostwick (1999). Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. *Cancer* 86:1775–82.

- Chuang, Matthew, Hernandez, Walsh, Epstein (2007). The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *J Urol* 178:1306–1310.
- Chuang, Epstein (2008). Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ-confined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 32:1201–1206.
- Cooperberg, Hilton, Carroll (2011). The CAPRA-S score: a straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer* 117:5039–5046.
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.
- Epstein, Allsbrook, Amin, Egevad (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J. Surg. Pathol.* 29:1228–42.
- Epstein, Allsbrook, Amin, Egevad, ISUP Grading Committee (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29:1228–1242.
- Gleason, Mellinger (1974). Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111:58–64.
- Grimm, Billiet, et al. (2012). Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. In: *BJU international*. Band 109 Suppl 1, Februar 2012, S. 22–29, ISSN 1464-410X. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10827.x. PMID 22239226.
- Hanahan, Weinberg (2000), The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70. PMID 10647931.
- Hugosson, Stranne, Carlsson. (2011). Radical retropubic prostatectomy: A review of outcomes and side-effects, *Acta Oncologica*, 50:sup1,92-97, DOI: 10.3109/0284186X.2010.535848.
- Johns, Houlston (2003), A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk, *BJU Int*. 2003 Jun;91(9):789-94.
- Kantoff, Higano, Shore, Berger, Small, Penson, Redfern, Ferrari, Dreicer, Sims, Xu, Frohlich, Schellhammer (2010). Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2010;363(5):411-

10.1056/NEJMoa1001294.

- Kerneker, Koch, Daggy, Juliar, Cheng (2005). The presence of benign prostatic glandular tissue at surgical margins does not predict PSA recurrence. *J Clin Pathol* 58:725–728.
- Koutlidis, Duperron, de la Vega, Mourey, Michel, Cormier (2014). Capsular incision in normal prostatic tissue during robot-assisted radical prostatectomy: a new concept or a waste of time? *World J Urol* 32:1235–1240.
- Kumano, Miyake, Muramaki, Kurahashi, Takenaka, Fujisawa (2009). Adverse prognostic impact of capsular incision at radical prostatectomy for Japanese men with clinically localized prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 41:581–586.
- Kwak, Lee, Choi (2010). Impact of capsular incision on biochemical recurrence after radical perineal prostatectomy. *Prostate Cancer and Prostatic Dis* 13:28–33.
- Lu-Yao et al. (2008). Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA* 300, 2008, S. 173–181. PMID 18612114.
- Mandel, Oh, Hagner, Tennstedt, Kriegmair, Huland, Graefen, Tilki (2016). Impact of surgeon-defined capsular incision during radical prostatectomy on biochemical recurrence rates. *World J Urol*. 2016, Nov;34(11):1547-1553. Epub 2016 Mar 22.
- Matsuda, Saika (2007), Comparison of Time Trends in Prostate Cancer Incidence (1973– 1997) in East Asia, Europe and USA, from *Cancer Incidence in Five Continents Vols IV– VII*, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 37(7):556-557. doi: 10.1093/jjco/hym100.
- Mauermann, Fradet, Lacombe, Dujardin, Tiguert, Tetu, Fradet (2013). The impact of solitary and multiple positive surgical margins on hard clinical end points in 1712 adjuvant treatment-naive pT2–4 N0 radical prostatectomy patients. *Eur Urol* 64:19–25.
- McNeal (1988). Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 12:619–633.
- Mostofi, Davis Jr, Sesterhenn (1992). Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992; 70:235-53.
- Mottet, Bastian, Bellmunt et al. (2014). EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):467-79. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.002. Epub 2013, Nov 12.

- Odisho, Washington, Meng, Cowan, Simko, Carroll (2013). Benign prostate glandular tissue at radical prostatectomy surgical margins. *Urology* 82:154–159.
- Ohori, Wheeler, Kattan, Goto, Scardino (1995). Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 154:1818–1824.
- Pfitzenmaier, Pahernik, Tremmel, Haferkamp, Buse, Hohenfellner (2008). Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int* 102:1413–1418.
- Preston, Carrie, Raju, Morash, Doucette, Gerridzen, Bella, Eastham, Scardino, Cagiannos (2011). The prognostic significance of capsular incision into tumor during radical prostatectomy. *Eur Urol* 59:613-618.
- Preston, Breau, Lantz, Morash, Gerridzen, Doucette, Mallick, Eastham, Cagiannos (2014). The association between nerve sparing and a positive surgical margin during radical prostatectomy. *Urol Oncol*. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.09.006.
- Rinnab, Küfer, Hautmann, Volkmer, Straub, Blumstein, Gottfried (2005). Innovative concepts in early cancer detection and staging of localized prostate cancer. *Urologe A*. 2005 Nov; 44(11):1262, 1264-6, 1268-70, 1272-5.
- Robert Koch-Institut (Hrsg.) 2007 in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt (Hrsg.), Prostataerkrankungen, Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 36, ISBN 978-3-89606-177-5, Berlin, 2007.
- Robert Koch-Institut (Hrsg.) 2016 in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt (Hrsg.). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin. 2016.
- Rud et al. (2015). Does Preoperative Magnetic Resonance Imaging Reduce the Rate of Positive Surgical Margins at Radical Prostatectomy in a Randomised Clinical Trial? *European Urology*, 68(3):487–496.
- Schmelz, Sparwasser, Heidner, (2014). *Facharztwissen Urologie*. Springer Berlin 2014, ISBN 978- 3-642-44941-3, DOI 10.1007/978-3-642-44942-0, S. 211 – 260.
- Schlomm, Tennstedt, Huxhold, Steuber, Salomon, Michl, Heinzer, Hansen, Budäus, Steurer, Wittmer, Minner, Haese, Sauter, Graefen, 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* 62:333–340.

- Shuford, Cookson, Chang, Shintani, Tsiatis, Smith Jr, Shappell (2004). Adverse prognostic significance of capsular incision with radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 172:119–123.
- Statistisches Bundesamt. Sterbefälle 2015 insgesamt nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10, 2015.
- Stitzenberg, Wong, Nielsen, Eggleston, Uzzo (2012). Trends in radical prostatectomy: centralization, robotics, and access to urologic cancer care. *Cancer* 118:54–62.
- Swindle, Eestham, Otori, Kattan, Wheeler, Maru, Slawin, Scardino (2005). Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 174:903–907.
- Tannock et al. (2004), Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *NEJM*. 351, 2004, S. 1502–1512. PMID 15470213.
- Tooher, Swindle, Woo, Miller, Maddern (2011). Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 2006;175(6):2011-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697787>.
- Wang et al. (1979), Purification of a human prostatic specific antigen. *Investig Urol (Berl)* 17/2/1979. S. 159–163; PMID 89106.
- WHO, I. GLOBACON (2012): estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [Stand: 28.11.2017].
- Wilt et al. (2012), Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012; 367(3): 203-213.
- Yossepowitch, Briganti, Eastham, Epstein, Graefen, Montironi, Touijer (2014). Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol* 65:303–313.
- Yousef, Diamandis (2001). The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr Rev*. 2001 Apr;22(2):184-204.

5 Danksagung

Ich möchte mich für die gute Betreuung und Unterstützung durch das gesamte Team der Martini Klinik bedanken. Allen voran Dr. Pierre Tennstedt, Prof. Dr. Thorsten Schlomm und Prof. Dr. Derya Tilki.

Darüber hinaus gilt mein Dank Roberta Cain für den ermutigenden und unterstützenden Beistand zu jeder Zeit und meinen Eltern Gabriele und Dr. med. Michael Hagner, denen ich diese Dissertation widmen möchte. Durch Ihr Vertrauen, wie ihre großzügige und langjährige Unterstützung in allen Bereichen haben sie mich unter anderem bis zu diesem Punkt gebracht.

6 Lebenslauf Christoph Hagner

-Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten-

7 Eidesstattliche Versicherung

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.

C. Hagner