

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Martiniklinik am UKE GmbH
Privates Prostatakarzinomzentrum in Hamburg
Direktoren
Prof. Dr. med. Hartwig Huland
Prof. Dr. med. Markus Graefen
Prof. Dr. med. Hans Heinzer

Klinik und Poliklinik für Urologie
Direktorin
Prof. Dr. med. Margit Fisch

Die klinische Auswirkung eines nicht-beurteilbaren chirurgischen Absetzungsrandes (Rx) nach radikaler Prostatektomie

Dissertation

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

vorgelegt von
Jessica Schoof geb. Langetepe
aus Oldenburg

Hamburg 2018

Meiner Familie

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 06. Juni 2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: **Prof. Dr. med. Markus Graefen**

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: **PD Dr. med. Maria Christina Tsourlakis**

Inhaltsverzeichnis

1. Fragestellung und Zielsetzung	7
2. Einleitung	9
2.1. Epidemiologie	9
2.1.1. <i>Inzidenz, Prävalenz, Mortalität</i>	9
2.2. Ätiologie und Risikofaktoren	10
2.3. Anatomie und Funktion der Prostata	11
2.4. Diagnostik des Prostatakarzinoms	12
2.4.1. <i>Das Prostataspezifische Antigen (PSA)</i>	13
2.4.2. <i>Digitorektale Untersuchung (DRU)</i>	14
2.4.3. <i>Transrektaler Ultraschall (TRUS)</i>	14
2.4.4. <i>Prostatabiopsie</i>	15
2.5. Pathologie und Staging des Prostatakarzinoms	16
2.5.1. <i>Gleason-Grading</i>	16
2.5.2. <i>Lokales Progressionsmuster</i>	17
2.5.3. <i>Metastasierung</i>	18
2.5.4. <i>Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Stadium</i>	18
2.5.5. <i>Klinisches Staging des Prostatakarzinoms</i>	20
2.6. Therapieoptionen des Prostatakarzinoms	20
2.6.1. <i>Radikale Prostatektomie</i>	21
2.6.2. <i>NeuroSAFE-Methode (Neurovascular Structure-adjacent Frozen-section-Examination)</i>	23
2.6.3. <i>Chirurgischer Resektionsrand</i>	24
2.7. Adjuvante Therapie nach radikaler Prostatektomie	25
2.7.1. <i>Adjuvante Strahlentherapie</i>	26
2.7.2. <i>Perkutane Salvage Strahlentherapie (SRT) nach radikaler Prostatektomie</i>	26
2.7.3. <i>Adjuvante Hormontherapie</i>	26
2.8. Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms	27
2.9. Nachsorge des Prostatakarzinoms	27
2.9.1. <i>Biochemisches Rezidiv</i>	28

3. Methoden	29
3.1. Patientenkollektiv	29
3.2. Datenerhebung	29
3.3. Variablen	30
3.4. Statistische Auswertung	31
4. Ergebnisse	33
4.1. Deskriptive Statistik	33
4.2. Lokalisation des nicht beurteilbaren Absetzungsrand (Rx)	35
4.3. Regressionsanalyse zum biochemisch-rezidivfreien Überleben	36
4.3.1. <i>Multivariate Analyse</i>	36
4.4. Ergebniszeitanalyse zum biochemisch-rezidivfreien Überleben	40
4.4.1. <i>Univariate Analyse des biochemisch-rezidivfreien Überlebens in Bezug auf den chirurgischen Absetzungsrand bei Patienten nach radikaler Prostatektomie</i>	40
4.4.2. <i>Univariate Analyse des biochemisch-rezidivfreien Überlebens in Bezug auf den chirurgischen Absetzungsrand bei Patienten nach radikaler Prostatektomie mit pT3a- bzw. pT3b-Tumor ohne adjuvante Strahlentherapie</i>	41
5. Diskussion	43
6. Zusammenfassung	49
7. Summary	50
8. Abkürzungsverzeichnis	51
9. Literaturverzeichnis	53
10. Danksagung	58
11. Lebenslauf	59

1. Fragestellung und Zielsetzung

In Deutschland werden derzeit jährlich ca. 58.000 Prostatakarzinomerkrankungen diagnostiziert (1). Die radikale Prostatektomie gilt dabei als der Goldstandard in der kurativen Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Die Prognoseabschätzung bezüglich eines biochemischen Rezidivs bzw. die Entscheidung, ob eine adjuvante Therapie nach operativer Versorgung nötig ist, erfolgt in erster Linie anhand von pathologischen Parametern. Neben dem präoperativen prostataspezifischen Antigen-Wert (PSA-Wert) spielen der postoperative Gleason-Score und das pathologische Stadium, welches die lokale Tumorausbreitung und den Lymphknotenbefall beschreibt eine wesentliche Rolle. Ein besonders wichtiger prognostischer Parameter in Bezug auf ein biochemisches Rezidiv und somit die Entscheidung einer adjuvanten Therapie ist der chirurgische Absetzungsrand des Prostatektomiepräparats (2-6).

Die histologische Aufarbeitung und Auswertung des Prostatektomiepräparats erfolgt nach dem Stanford-Protokoll. Hierfür wird der Präparatrand zuvor intraoperativ vom Operateur mit einer Tuschemarkierung versehen. Sofern der Tumor den Tuscherand nicht berührt liegt ein negativer Absetzungsrand (R0-Status) vor. Ein Tumorkontakt mit der Tuschemarkierung ergibt die Diagnose eines positiven chirurgischen Absetzungsrandes (R1-Status). Trotz dieser klaren Definitionen entstehen Situationen in denen der Absetzungsrand nicht präzise beurteilbar ist. Gründe hierfür können sowohl chirurgischer als auch pathologischer Natur sein (7, 8).

Aktuelle Leitlinien empfehlen Patienten mit einem positiven Absetzungsrand entweder eine adjuvante Nachbestrahlung oder eine Salvage-Bestrahlung ab einem PSA-Wert von 0,5 ng/ml bei einem biochemischen Rezidiv (9). Im Falle eines nicht-beurteilbaren chirurgischen Absetzungsrandes (Rx-Status) liegen weder Studien noch Leitlinien zur Prognose dieses Befundes bzw. eine postoperative Therapieempfehlung vor. In der Praxis wird Patienten mit einem Rx-Status in der Regel die PSA-gesteuerte Nachsorge empfohlen. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass das Risiko eines biochemischen Rezidivs bei Patienten mit einem Rx-Status sich analog eines R0-Status verhält.

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit soll nun der Einfluss eines Rx-Status auf die Entstehung eines biochemischen Rezidivs untersucht werden. Aus der bestehenden Datenbank der Martini-Klinik Hamburg sollen im Zeitraum von 2008 bis 2014 die

Patienten untersucht werden, bei denen nach radikaler Prostatektomie ein Rx-Status festgestellt wurde.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie

2.1.1 Inzidenz, Prävalenz, Mortalität

Das Prostatakarzinom ist mit 23% der häufigste Tumor des Mannes in Deutschland und mit mehr als 13.000 Fällen pro Jahr nach dem Bronchialkarzinom das Malignom mit der zweithöchsten Mortalitätsrate. Die Inzidenz liegt bei ca. 58.000 Neuerkrankungen jährlich und ist nach einem konstanten Anstieg der letzten zwei Jahrzehnte seit 2011 in den westlichen Industrienationen sogar rückläufig (**Abb. 1**) (1). Diese Beobachtung lässt sich wahrscheinlich auf eine zunächst stetig steigende, zuletzt aber eher abnehmende Nutzung des PSA-Werts im Rahmen der Früherkennung zurückführen.

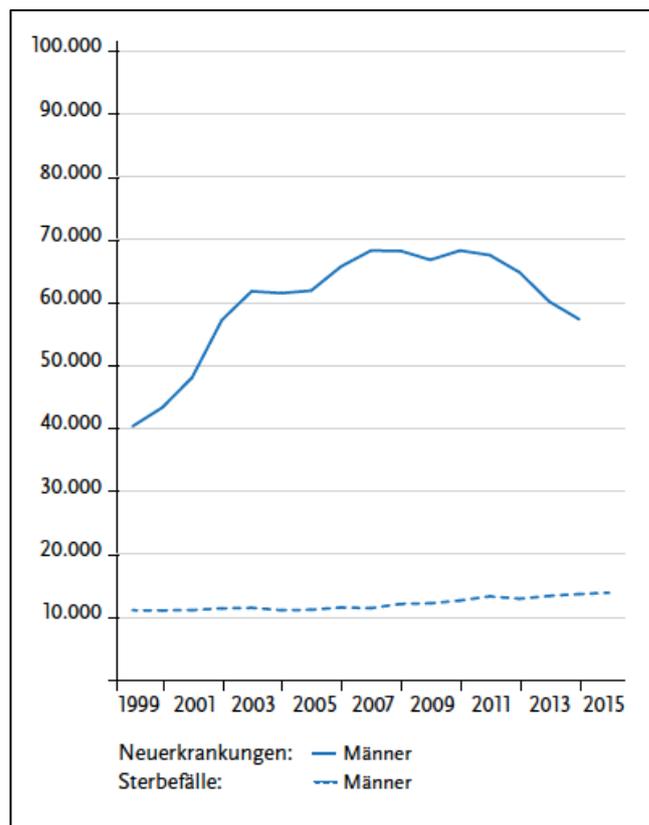


Abb 1. Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, ICD-10 C61, Deutschland 1999-2014/2015, je 100.000 (Europastandard) (1)

Aus Autopsie-Untersuchungen ist bekannt, dass die Prävalenz die Inzidenz noch übersteigt. Dabei weisen 50-64% der Männer zwischen 60-80 Jahren ein Prostatakarzinom auf (10). Das Lebenszeitrisko Prostatakrebs zu entwickeln liegt bei 40%, wohingegen nur ca. 10% davon symptomatisch werden. Das Risiko an einem Prostatakarzinom zu sterben beziffert sich auf 3% (11). Aufgrund dieser Daten unterscheidet man das latente vom klinisch manifesten Prostatakarzinom.

2.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist bislang noch nicht hinreichend geklärt. Es gibt jedoch Faktoren von denen bekannt ist, dass sie das Risiko eines Prostatakarzinoms erhöhen. Dabei werden endogene von exogenen Einflüssen unterschieden. Zu den unbeeinflussbaren endogenen Faktoren zählen familiäre Prädisposition und das Alter. Beeinflussbare Faktoren umfassen vor allem Umwelt- und Ernährungsfaktoren (12).

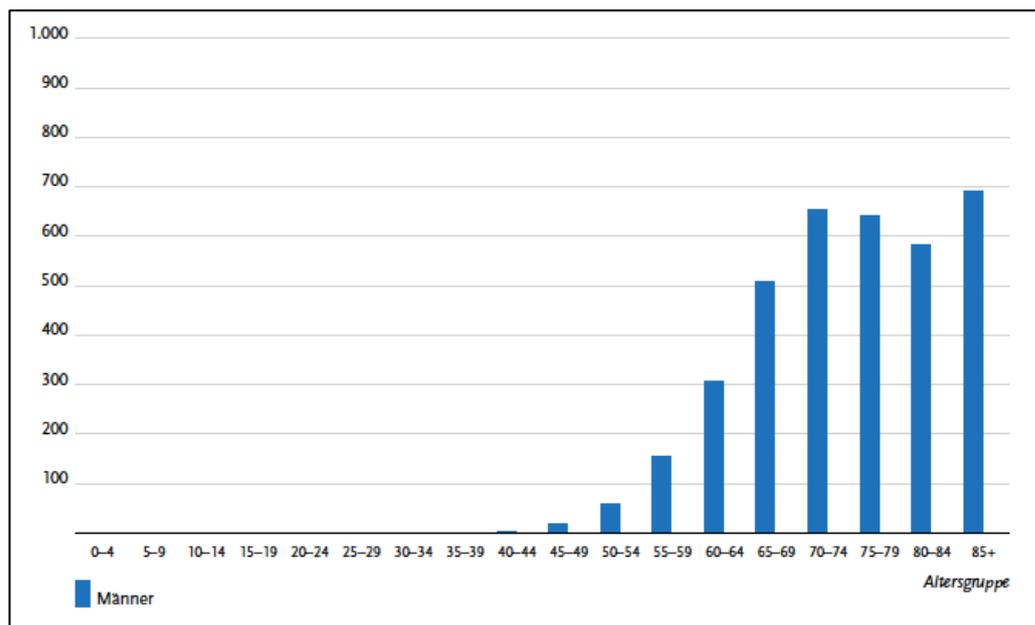


Abb. 2 Altersspezifische Erkrankungsrate, ICD-10 C61, Deutschland 2013 – 2014 je 100.000 (1)

Das **Alter** ist einer der bedeutendsten Risikofaktoren für das Prostatakarzinom. Vor dem 50. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom eine seltene Erkrankung, jedoch neigt es bei jüngeren Patienten zu aggressiverem Verhalten. Die Erkrankungsrate steigt

ab dem 60. Lebensjahr exponentiell an. In dieser Altersgruppe muss einer von 39 Patienten damit rechnen an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Die meisten Neuerkrankungen werden um das 70. und 85. Lebensjahr diagnostiziert (**Abb. 2**) (13).

2.3. Anatomie und Funktion der Prostata

Die Prostata ist eine kastaniengroße exokrine Drüse, die kaudal der Harnblase liegt und dort zirkulär die Harnröhre umschließt. Unterhalb der Prostata, die von einer dünnen Bindegewebskapsel umhüllt ist, liegt der Beckenboden mit dem äußeren Schließmuskel an. Dorsal grenzt unmittelbar das Rektum nur durch die zweilagige Denonvillier'sche Faszie getrennt an, während sie ventral in enger Lagebeziehung zum Schambein steht (**Abb. 3**) (14).

Die Prostata besteht aus vielen kleinen Einzeldrüsen und Ausführungsgängen, welche neben dem Samenhügel in die Harnröhre münden. Der Samenleiter und die Ausführungsgänge der Samenblasen durchziehen in einer gemeinsamen Endstrecke das prostatiche Gewebe und münden im Samenhügel (14).

Die Hauptfunktion der Prostata besteht darin, einen Anteil der Samenflüssigkeit zu produzieren. Das saure Prostatasekret erhöht die Lebenschancen der Spermien und ist für ihre Beweglichkeit wichtig.

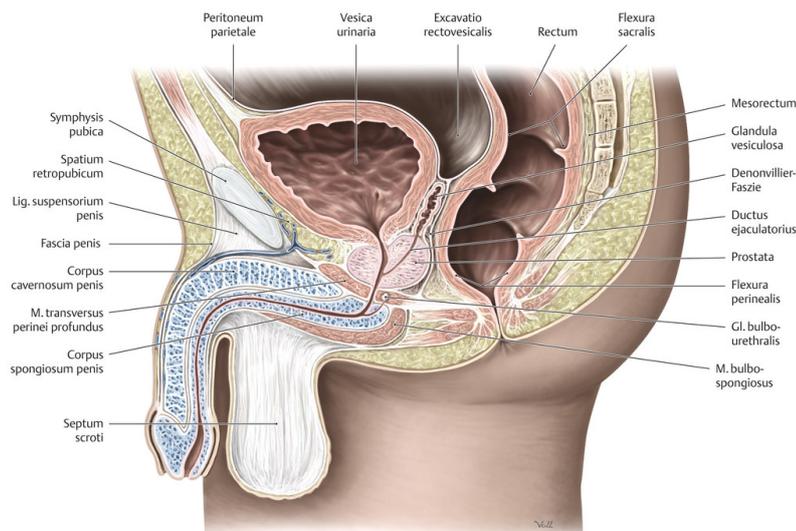


Abb. 3 Topographische Anatomie der Prostata (15)

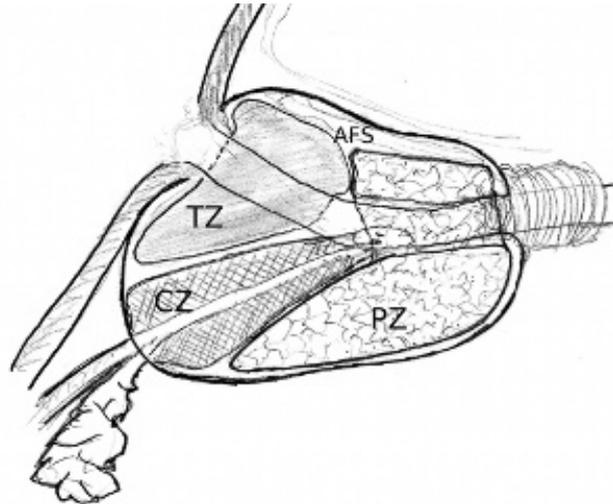


Abb. 4 Zonaler Aufbau der Prostata nach McNeal (16)

Das innere Gewebe der Prostata unterliegt der zonalen Einteilung nach McNeal (1988). Zwischen Harnblase und Samenhügel wird die Prostata von der periurethralen Mantelzone (Transitionalzone, TZ) umgeben. Sie stellt 5-10% des Prostatagewebes dar. Die zentrale Zone (CZ) umgibt die Samenleiter und bildet 20% des Drüsengewebes aus. Mit 70% des Drüsenkörpers ist die periphere oder Außenzone (PZ) die größte Zone der Prostata und umgibt die Harnröhre distal des Samenhügels (**Abb. 4**). In dieser Zone finden sich ca. 85% der Adenokarzinome. Ventral der TZ liegt drüsenfreies fibromuskülares Bindegewebe (AFS) (17).

2.4. Diagnostik des Prostatakarzinoms

Ein Leitsymptom, welches bei vielen anderen Krebsentitäten vorliegt, gibt es beim Prostatakarzinom nicht. Eine Hämaturie tritt in manchen Fällen auf, häufiger ist sie aber Begleitsymptom einer Infektion. Schmerzen und eine obstruktive Miktionsituation sind oftmals schon Ausdruck einer fortgeschrittenen Prostatakarzinomerkrankung mit organübergreifendem Wachstum bzw. Knochenmetastasen (18). Daher ist es oft ein erhöhter PSA-Wert im Blut, der weitere Diagnostik nach sich zieht. Neben der DRU und dem TRUS ist die PSA-Wert-Bestimmung Hauptbestandteil des Routine-Screenings auf Prostatakrebs. Seit der Einführung des PSA-Screenings Ende der 1980er zeigte sich weltweit ein Anstieg der diagnostizierten Prostatakarzinome. Allein in den USA stieg die Rate an

neudiagnostizierten Fällen um das 3-fache, während die krebsspezifische Mortalität um ca. 20% sank (19). Die in Europa durchgeführte multizentrische Studie European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) zeigt nach 11 Jahren Follow-up ebenfalls eine signifikante Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität um 21% (20). Dennoch ist PSA-Screening Gegenstand kontroverser Diskussionen, da es auch sehr frühe und latente Prostatakarzinome diagnostiziert, die keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität haben. Eine Folge davon sind Überdiagnostik und Übertherapie mit einer Reihe von gravierenden Nebenwirkungen (21).

2.4.1. Das Prostataspezifische Antigen

Das PSA ist der wichtigste Tumormarker für die Früherkennung, das Staging und die Nachsorge des Prostatakarzinoms. Es handelt sich um ein Glykoprotein, welches von den Prostatadrüsenzellen gebildet wird (22). Aufgabe des PSA ist die Verflüssigung des Ejakulats um die Spermienmotilität zu erhöhen. PSA ist kein tumorspezifischer Marker, denn es wird sowohl von malignen als auch benignen Zellen produziert und ist demnach insbesondere im Bereich unter 10 ng/ml auch bei Prostatitis und benigner Prostatahyperplasie erhöht. Ebenso kann der PSA-Wert iatrogen erhöht sein durch vorangegangene Manipulation an der Prostata wie beispielsweise durch Zystoskopie, DRU oder TRUS. Gleichermaßen verfälschen medikamentöse Therapien den PSA-Wert. Finasterid kann nach einer 6 monatigen Behandlung den PSA-Wert um bis zu 50% senken (23). PSA-Wert-Anstiege sind bei Testosteronsubstitution und nach intravesikaler Chemotherapie bei Blasenkarzinom (BCG-Therapie) bekannt (24).

Lange Zeit galt ein PSA-Wert von 4ng/ml als Grenzwert für eine Prostatabiopsie (25). Da sich einerseits ein linearer Zusammenhang zwischen Tumornachweis und der Höhe des PSA-Werts ergab und andererseits das Tumorrisiko auch bei PSA-Werten unter 4ng/ml nicht vernachlässigbar ist (**Tab. 1**), wird gemäß aktuellen Guidelines ein Schwellenwert zwischen 2.5ng/ml und 4ng/ml bei weiteren Risikofaktoren empfohlen (26).

PSA-Wert (ng/mL)	Risiko für Prostatakrebs (%)
0.0-0.5	6.6
0.6-1.0	10.1
1.1-2.0	17.0
2.1-3.0	23.9
3.1-4.0	26.9

Tab.1 *PSA-Wert <4ng/ml und Krebsrisiko (7)*

Als zusätzliche Risikofaktoren werden Familienanamnese, Alter, PSA-Dynamik, DRU und Anteil des freien PSA gewertet. Somit gilt neben dem absoluten PSA-Wert eine PSA-Dynamik von über 0,75ng/ml/Jahr und ein freies PSA von unter 20% als tumorsuspekt und damit einer Biopsie würdig (7).

2.4.2. Digitorektale Untersuchung

Zur Basisdiagnostik zum Ausschluss oder Nachweis eines Prostatakarzinoms zählt neben dem PSA-Wert auch die DRU. Mit Hilfe dieser Untersuchung kann Größe, Oberflächenbeschaffenheit, Konsistenz und Druckdolenz vor allem der peripheren, rektumnahen Zone der Prostata beurteilt werden. Wird bei der Untersuchung ein Knoten oder eine Induration getastet, gilt der Befund als positiv. Da letztlich aber erst größere Karzinome erkannt werden können und sie über die Beschaffenheit der übrigen Prostata keine Auskunft geben kann, ist die DRU als alleinige Früherkennungsmittel ungeeignet. Es ist zudem bekannt, dass bei positiven Tastbefunden bereits 60-70% der Karzinome ein extraprostatitisches Wachstum aufweisen (27).

2.4.3. Transrektaler Ultraschall

Der TRUS ist ein weiteres diagnostisches Mittel zur Identifizierung von Prostatakarzinomen. Er indiziert jedoch keine Prostatabiopsie bei bildmorphologischen Veränderungen. In der Mehrzahl erscheint das

Prostatakarzinom im TRUS als hypoechogenes Areal. Ebenso können sich auch benigne Veränderungen der Prostata darstellen (28). Erschwerend kommt hinzu, dass ca. 35% der Prostatakarzinome ein hyper- oder isoechogenes Erscheinungsbild zeigen (29).

Darüberhinaus kann mithilfe des TRUS neben der Beurteilung der Lappensymmetrie auch eine fragliche Samenblaseninfiltration bzw. ein fragliches kapselüberschreitendes Wachstum beurteilt werden. Die Abgrenzung der Prostata zum deutlich hyperechogeneren Umgebungsgewebe ist gut möglich. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität dieser Beurteilung wird mit bis zu 90% angegeben. Zu guter Letzt dient der TRUS der Verbesserung der Zielgenauigkeit der Biopsie (30).

2.4.4. Prostatabiopsie

Eine sonographisch gesteuerte transrektale Prostatastanzbiopsie ist indiziert bei einer kontrollierten PSA-Wert-Erhöhung über 4ng/ml, einem karzinomverdächtigen Ergebnis der DRU und einem auffälligen PSA-Wert-Anstieg (9). Es wird empfohlen nach einem festen Schema aus den Regionen Mitte, Apex und Basis der peripheren Zone der Prostata mindestens 10-12 Proben zu entnehmen, wobei sowohl medial als auch lateral Proben entnommen werden (**Abb. 5a**) (9, 31). Zudem sollten bildmorphologisch und palpatorisch suspekten Regionen zusätzlich biopsiert werden. Diese Methode löste die klassische Sextantenbiopsie nach Hodge ab (**Abb. 5b**), bei der vorwiegend die mediale Region der Prostata biopsiert wurde. Es konnte gezeigt werden, dass eine 10- bis 12-fach Biopsie signifikant mehr chirurgisch kurable Karzinome diagnostiziert, ohne dass die Morbidität gegenüber der Sextantabiopsie steigt (32).

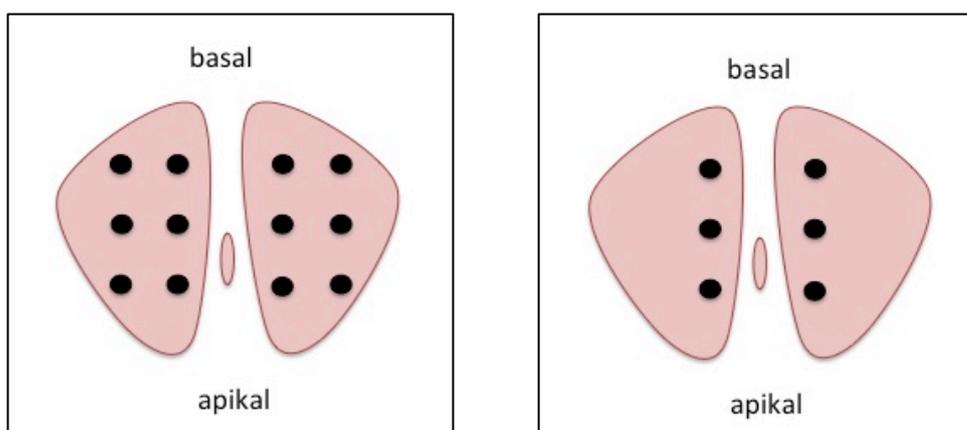


Abb. 5 a und b *Biopsieschema der 12-fach-Prostatabiopsie und der Sextantenbiopsie*

Bei anhaltendem Karzinomverdacht auch nach einer zweiten 12-fach-Biopsie wird die Durchführung einer Sättigungsbiopsie empfohlen. Hier werden zwischen 20-30 Proben entnommen. Bis zu 41% zuvor unentdeckter Prostatakarzinome können mit einer Sättigungsbiopsie diagnostiziert werden (33).

2.5. Pathologie und Staging des Prostatakarzinoms

Hinsichtlich der Histopathologie der Prostatatumore werden Malignome epithelialen und nicht-epithelialen Ursprungs unterschieden. Mit ca. 95% stellen die azinären Adenokarzinome, die aus den sekretorischen Epithelzellen der Prostata hervorgehen, die Mehrheit der epithelialen prostatistischen Neoplasien dar. Selten findet man muzinöse, papillär-duktales, adenoid-zystische Karzinome, Plattenepithelkarzinome und Transitionalzellkarzinome, welche ebenfalls epithelialen Ursprungs sind. Zu den nicht-epithelialen Prostatatumoren zählen Rhabdomyosarkome oder Leiomyosarkome.

2.5.1. Gleason-Grading

Ein wichtiger prognostischer Faktor liegt in der Beurteilung der Aggressivität des Tumors. Diese Beurteilung geschieht mithilfe des sog. „Gradings“. Für das Grading des Adenokarzinoms der Prostata hat sich weltweit das Gleason-Grading (Gleason-Score) durchgesetzt. Es geht auf die Beobachtungen des amerikanischen Pathologen Donald Gleason 1966 zurück. Danach erfolgt eine Einteilung der Drüsenkörper in 5 Gruppen, die sich nach Wachstums- und Differenzierungsmustern richtet. Ein Gleason Grad 1 entspricht dabei dem differenziertesten Drüsengewebe, das am meisten dem Prostatanormalgewebe ähnelt. Ein Gleason-Grad 5 spiegelt ein entdifferenziertes Drüsengewebe wieder. Der Gleason-Score des Prostatabiopsiepräparates ist die Summe aus dem quantitativ vorherrschenden Gleason-Grad und dem entdifferenziertesten Gleason-Grad (34). Bei der Beurteilung des Prostatektomiepräparates wird der Gleason-Score aus dem primär vorherrschenden Gleason-Grad und dem zweithäufigsten Gleason-Grad gebildet.

Wird beispielweise primär ein Gleason-3-Muster und sekundär ein Gleason-4-Muster vergeben, so lautet der Gleason-Score $3+4=7$. Dabei muss dieser Sekundärgrad jedoch zu mind. 5% im Präparat vorliegen. Darüberhinaus wird im Prostatektomiepräparat in ca. 20 bis 30% der Fälle ein Tertiärgrad zur weiteren qualitativen Beurteilung angegeben. Der Tertiärgrad spiegelt dabei den entdifferenziertesten Tumor wieder, der aufgrund der Quantität jedoch nicht als Primär- und Sekundärgrad genannt wurde.

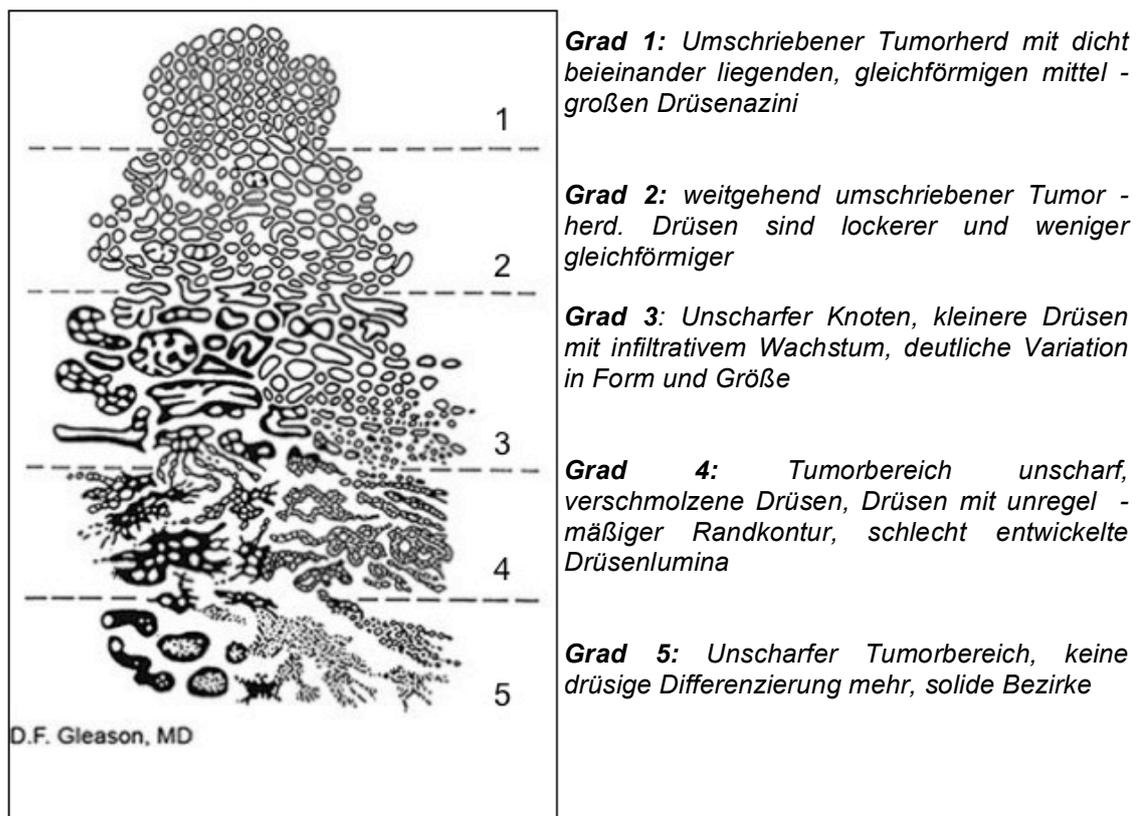


Abb. 6 Histopathologische Einteilung nach Gleason (35)

2.5.2. Lokales Progressionsmuster

Das Adenokarzinom der Prostata weist in der Regel ein multifokales Wachstum auf, wobei die einzelnen Tumoranteile unterschiedliche Differenzierungsgrade aufweisen können (36).

Extraprostatisches Wachstum entsteht häufig am Apex und an der Basis. An diesen Stellen ist die histologische Abgrenzung der Prostatakapsel und damit des organüberschreitenden Wachstums sehr schwierig, da Drüsenzellen besonders in der Apexregion bis in den quergestreiften Schließmuskel hineinreichen.

Darüberhinaus können Karzinomausläufer häufig an den Nervenperforationsstellen dorsolateral der Prostata detektiert werden (37). Kapseldurchwanderung oder Infiltration der Samenblase weisen auf lokal fortgeschrittenes Wachstum hin.

2.5.3. Metastasierung

Die Metastasierung des Prostatakarzinoms erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen. Nach dem primären Befall der obturatorischen und iliakalen Lymphknoten können in der Folge auch die paraaortalen und retroperitonealen Lymphknoten betroffen sein.

Die hämatogene Fernmetastasierung erfolgt in erster Linie über den prävertebralen Venenplexus in das Skelettsystem und betrifft dabei vorwiegend den Körperstamm. Mehrheitlich handelt es sich dabei um osteoblastische Metastasen, deren Tumorzellen einen Wachstumsfaktor (prostatic osteoblastic factor) produzieren (38). Selten sind viszerale Metastase der Lunge, Leber oder Nebenniere zu beobachten.

2.5.4. Tumor-Nodus-Metastasen Stadium (TNM) und Residualtumor nach Therapie (R-Klassifikation)

Die **TNM-Klassifikation** ermöglicht eine Einteilung der Patienten nach ihrem klinischen oder pathologischen Erkrankungsbild und ist wichtig für die Beurteilung der Prognose und die Therapieempfehlung.

Primärtumor		
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
T1	Klinisch inapparenter Tumor, der nicht tastbar ist	
	a	Inzidenteller Tumor in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
	b	Inzidenteller Tumor in mehr als 5% des resezierten Gewebes
	c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA-Wert)
T2	Tastbarer Tumor begrenzt auf die Prostata	
	a	Tumor befällt maximal die Hälfte eines Prostatalappens

	b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Prostatalappens
	c	Tumor befällt beide Prostatalappen
T3	Tumor breitet sich durch die Prostatakapsel aus ¹⁾	
	a	Einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung ggf. mikroskopische Blasenhalmsinfiltration
	b	Tumor infiltriert Samenblase
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblase: Sphinkter externus, Rektum, Levatormuskel und/oder Beckenwand	
Regionäre Lymphknoten ²⁾		
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	
Fernmetastasen ³⁾		
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	
	a	Nicht regionäre Lymphknoten
	b	Knochen
	c	Andere Lokalisationen

1) Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht in extrakapsuläres Gewebe) wird als T2 klassifiziert.

2) Für Metastasen kleiner als 0,2 cm ist pNmi vorgesehen. T2a bis c ist gebräuchlich für ein klinisches T2 Stadium. Für das pathologische T2 Stadium wurden T2 a bis c gestrichen in der TNM Klassifikation von 2017. Nur pT2 findet noch Verwendung

3) Bei mehr als einer Lokalisation wird M1c als höchste Kategorie verwendet

Tab. 2 TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (39)

Die **R-Klassifikation** wurde von der UICC 1987 festgelegt und beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumoren nach erfolgter Therapie (**Tab. 3**). Damit sind nicht nur lokoregionär nach Chirurgie zurückgebliebene Tumorreste definiert, sondern die R-Klassifikation bezieht sich auch auf verbliebene Metastasen. Die Kategorie Rx wird verwendet, wenn der Tumor in Fragmenten entfernt wurde und

daher eine topographische Zuordnung nicht mehr eindeutig möglich ist. Ebenso findet sie Anwendung bei pathologischen Einbettungsartefakten.

Residualtumor	
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor (lokal Tumorreste oder bekannte Metastase)

Tab. 3 R-Klassifikation nach Wittekind et al. (40)

2.5.5. Klinisches Staging des Prostatakarzinoms

Die Vorhersage des Progressionsrisikos trotz erfolgter Therapie hat einen besonderen Stellenwert bei der Beratung der Patienten. Durch die Kombination mehrerer Variablen wie PSA-Wert, Gleason-Score und Tumorstadium (bestimmt durch die DRU) kann eine Stratifizierung hinsichtlich des Progressionsrisikos nach radikaler Prostatektomie bzw. Strahlentherapie erfolgen. Es hat sich hier vor allem die Kategorisierung nach D'Amico et al. etabliert (41). Diese sieht eine Einteilung in homogene Risikogruppen vor:

»**Low risk**«: PSA \leq 10, Gleason-Summe \leq 6, klinisches Stadium T1c, T2a

»**Intermediate risk**«: PSA \leq 20, Gleason-Summe \leq 7, klinisches Stadium T2b

»**High risk**«: PSA $>$ 20, Gleason-Summe \geq 8, klinisches Stadium \geq T2c

Mithilfe dieser Risikostratifizierung wird soll eine adäquate, risikoadaptierte Therapieempfehlung ausgesprochen. Ebenso wird über weiterführende Diagnostik entschieden.

2.6. Therapieoptionen des Prostatakarzinoms

Die Therapie des Prostatakarzinoms umfasst ein breites Spektrum und ist neben dem Tumorstadium vor allem vom gesundheitlichen Zustand und Alter des Patienten

abhängig. Darüberhinaus sollte die optimale Therapie auch auf die individuellen Patientenwünsche Rücksicht nehmen in dem sie neben der onkologischen Prognose auch die zu erwartende postoperative Lebensqualität mit einbezieht.

Grundsätzlich stehen bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit kurativer Behandlungsintention neben dem operativen Verfahren der radikalen Prostatektomie auch strahlentherapeutische Optionen zur Verfügung wie Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie. Darüberhinaus besteht die Möglichkeit der Hormontherapie oder in manchen Fällen ein abwartendes Behandlungsmanagement im Sinne der „Active Surveillance“ oder des „Watchful Waitings“.

Bei der Behandlung des primär lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinoms steht vor allem progressionsfreies Überleben bzw. der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund. Palliative Behandlungserfolge werden durch multimodale Therapiekonzepte aus Hormon- und Chemotherapie erzielt.

2.6.1. Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie ist die Standardtherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms (pT1, pT2) bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren, da mit steigendem Alter und Zunahme der Komorbiditäten die Wahrscheinlichkeit größer ist an den Nebenerkrankungen, als an den Folgen des Prostatakarzinoms zu versterben (42). Bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen (pT3, pT4, N0, M0) besteht gegenüber dem lokal begrenzten Prostatakarzinom ein 2- bis 5-fach erhöhtes Risiko binnen 10 Jahren an den Folgen des Prostatakarzinoms zu versterben (43). Dennoch zeigen sich auch beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom langfristig gute Tumorkontrollraten durch radikale Prostatektomie. Darüberhinaus findet die radikale Prostatektomie Anwendung in individuellen multimodalen Behandlungskonzepten bei bereits metastasierten Prostatakarzinomen zur lokalen Tumorkontrolle und damit Vermeidung von Sekundärkomplikationen (44).

Die radikale Prostatektomie dient der totalen Entfernung der Prostata nebst Samenblasen und Unterbindung beider Samenstränge durch Resektion der Ampullen der Ductus deferentes. Dabei wird in erster Linie ein retropubischer, extraperitonealer Zugang verwendet, da bei diesem Zugang eine simultane Lymphadenektomie möglich ist. Die Prostata wird über eine mediane

Unterbauchlaparotomie freigelegt und nach Ligatur des Plexus Santorini unter Schonung des Musculus sphinkter urethrae an Apex und schließlich am Blasenhals herausgelöst. Durch kräftige Anastomosennähte wird anschließend die Kontinuität zwischen Harnblase und Harnröhre wieder hergestellt (**Abb. 7**).

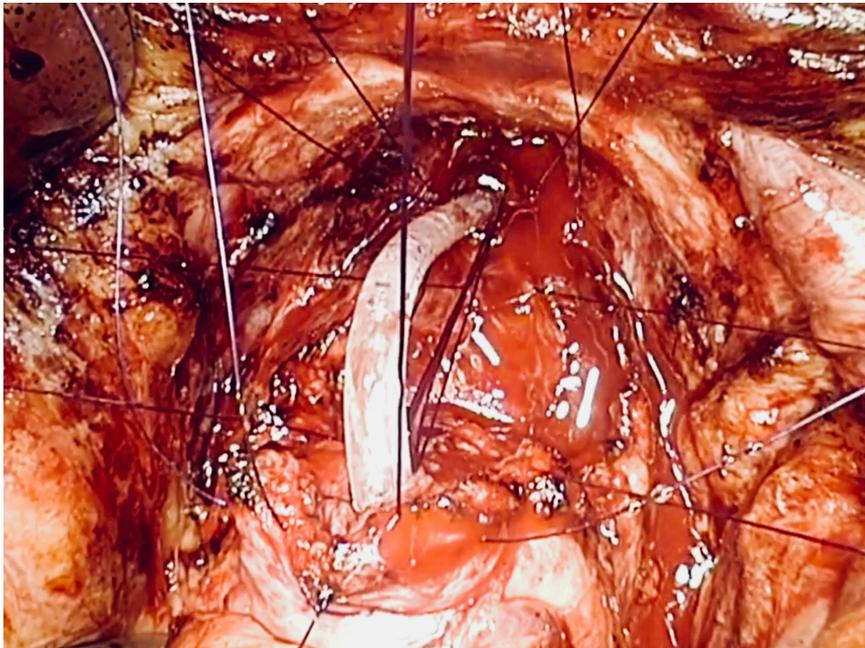


Abb. 7 Intraoperative Darstellung nach Entfernung der Prostata. Wiederherstellung der Kontinuität zwischen Blasenhals und Harnröhre. Quelle: Martiniklinik Hamburg

Neben dem offen-chirurgischen Verfahren kann die radikale Prostatektomie auch laparoskopisch durchgeführt werden. Die Weiterentwicklung der klassischen Laparoskopie stellt die roboter-assistierte radikale Prostatektomie dar. In Deutschland wurde 2001 erstmals eine daVinci®-assistierte Prostatektomie durchgeführt (45).

Seitdem erfolgt eine Verbreitung dieser Methode, so dass in einigen Bereichen die konventionelle laparoskopische Chirurgie durch die roboter-assistierte Laparoskopie abgelöst wurde. In Deutschland wird die daVinci®-assistierte Prostatektomie vor allem in spezialisierten Zentren durchgeführt, was sie somit nicht überall verfügbar macht. Vorteile der laparoskopischen bzw. roboter-assistierten radikalen Prostatektomie sind neben dem minimalinvasiven Zugangsweg und dem damit

verbundenen schöneren kosmetischen Ergebnis die gute Visualisierung des Operationssitus durch die optische Vergrößerung. Darüberhinaus liegen weitere Vorteile in der Reduzierung des Blutverlustes und des Analgetikaverbrauchs bei geringeren postoperativen Schmerzen. Nachteilig ist die verlängerte Lernkurve der Operateure bei erhöhter Komplexität dieses Verfahrens (46). Hinsichtlich der onkologischen und funktionellen Ergebnisse zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den minimal-invasiven Verfahren im Vergleich zur offenen radikalen Prostatektomie (47, 48).

2.6.2. NeuroSAFE-Methode (Neurovascular Structure-adjacent Frozen-section Examination)

Neben der Tumorfreiheit und der damit verbundenen onkologischen Prognose des Patienten spielt auch der Lebensqualitätserhalt nach der radikalen Prostatektomie eine wichtige Rolle. Sofern es die onkologische Situation zulässt, sollte nach Möglichkeit nerverhaltend operiert werden, um die postoperativen Potenz zu erhalten. Um diesem Balanceakt zwischen Erhalt der Lebensqualität und onkologischem Outcome gerecht zu werden, wurde in der Martiniklinik Hamburg in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf ein spezielles intraoperatives Schnellschnittverfahren entwickelt. Binnen 35 Minuten kann mit dieser Methode ein eventueller Kapseldurchbruch der Tumorzellen im Bereich des Gefäß-Nerven-Strangs diagnostiziert werden und entschieden werden, ob die Resektion einer oder beider Gefäß-Nerven-Stränge nötig ist.

Nach vorsichtiger Abpräparation der Gefäß-Nerven-Stränge und Entfernung des Prostatapräparats werden die zuvor den Gefäß-Nerven-Strängen anliegenden Gewebestellen großflächig vom Hauptpräparat abgetrennt und auf beiden Flächen unterschiedlich farblich markiert. In der Pathologie erfolgt die Aufarbeitung nach dem Stanford-Protokoll (**Abb. 8 a** und **b**, **Abb. 9**).

Nachweislich führt die NeuroSAFE Methode zu einer signifikanten Erhöhung der Nerverhaltung bei gleichzeitig geringerem Nachweis positiver Resektionsränder im Vergleich zu radikalen Prostatektomien ohne Anwendung von NeuroSAFE (49). Somit konnte in 97% der operierten Tumorstadien eine Konservierung der Gefäß-Nerven-Stränge erreicht werden. In nur 81% der Fälle fand eine Nerverhaltung ohne NeuroSAFE statt.

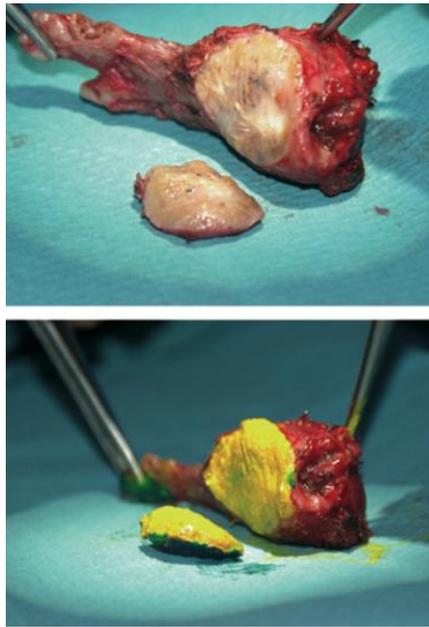


Abb. 8 a und b Darstellung eines intraoperativen Schnellschnittes. a) Großflächige Abtrennung der Gewebefläche an dem das Gefäß-Nerven-Bündel anliegt. b) Farbliche Markierung der artifiziellen Flächen (gelb) und der Prostatakapsel, die dem Gefäß-Nerven-Strang anlag (49)

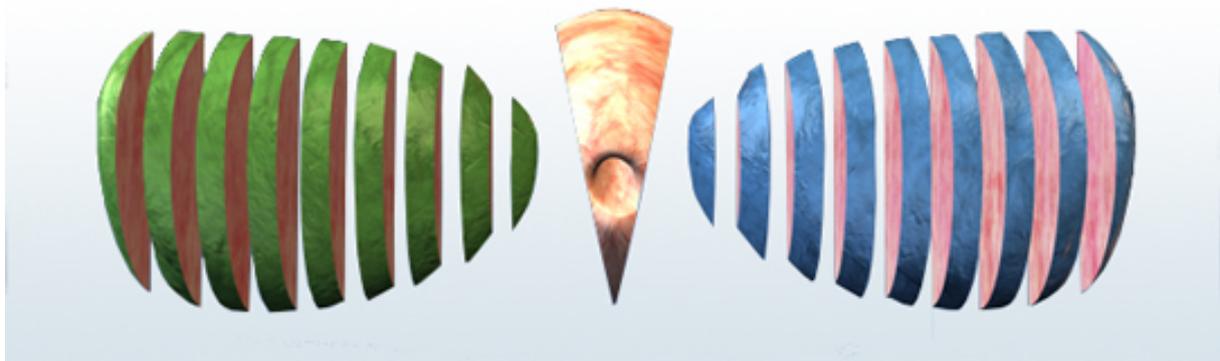


Abb. 9 Schematische Darstellung der NeuroSAFE Präparate beider Prostataseiten.
Quelle: Martiniklinik Hamburg

2.6.3. Chirurgischer Resektionsrand

Die Risikoabschätzung und Therapieplanung nach radikaler Prostatektomie hängt neben dem PSA-Wert vor allem von pathologischen Parametern ab. Von

prognostischer Bedeutung sind neben dem Gleason-Score und dem Tumorstadium im Besonderen die Informationen über den chirurgischen Resektionsrand. Ein positiver Resektionsrand ist ein Risikofaktor für ein biochemisches Rezidiv (2). Dabei wird ein positiver Resektionsrand als Tumorkontakt mit dem tuschemarkierten Präparatrand definiert. Selbst ein nahes Heranreichen bis auf weniger als 0,1mm soll als negativ bezeichnet werden, da keine Prognoseverschlechterung zu erwarten ist (50). Die Inzidenzraten eines positiven Resektionsrand nach radikaler Prostatektomie liegen zwischen 10 bis 40% (51). Aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren bei der Beurteilung, kann die Situation eines nicht-beurteilbaren Resektionsrandes entstehen. Ursächlich hierfür sind in der Regel chirurgische Einflussfaktoren wie ein iatrogener Kapseldefekt oder die Tatsache, dass der Chirurg behauptet an der Tumorkontaktstelle nachreseziert zu haben. Die pathologischen Einflussfaktoren betreffen häufig Fehler in der Tuschefärbung, Artefakte durch Entfernung von OP-Clips (**Abb. 10**) und fehlerhafte Präparataufarbeitung (8, 52-54).

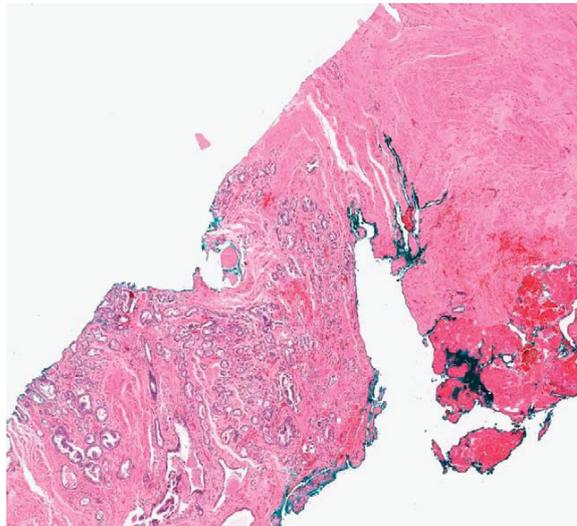


Abb. 10 *Artifizieller Einriss des Präparatrandes durch OP-Clip-Entfernung (53)*

2.7. Adjuvante Therapie nach radikaler Prostatektomie

Ziel der adjuvanten Therapie nach radikaler Prostatektomie ist es eventuell im Körper verbliebene Tumorzellen abzutöten bevor ein Rezidiv entstehen kann. Von Tumorresiduen ist sowohl bei vorliegendem positiven Absetzungsrand (R1-Situation),

Durchbruch des Tumors durch die Prostatakapsel (pT3a) sowie bei Lymphknotenbefall (N1) auszugehen.

2.7.1. Adjuvante Strahlentherapie

Neben extrakapsulärem Tumorwachstum und einem positiven Absetzungsrand stellt auch ein Gleason-Score von ≥ 7 einen Risikofaktor für ein Lokalrezidiv von bis zu 50% innerhalb von 5 Jahren dar (55). Auf der Basis dreier Studien (EORTC 22911, ARO, SWOG 8794), die ein signifikant besseres biochemisch rezidivfreies Überleben zeigten, stehen laut EAU-Guidelines Patienten mit einem Tumorstadium pT3N0 mit hohem Risiko eines Lokalrezidivs aufgrund genannter Risikofaktoren und einem postoperativen PSA-Wert von $< 0,1\text{ng/ml}$ zwei Optionen zur Verfügung. Einerseits kann eine adjuvante Strahlentherapie sofort nach Rehabilitation der Urinkontinenz erfolgen, andererseits kann eine Salvage-Strahlentherapie als Folge eines PSA-Anstiegs bis $0,5\text{ng/ml}$ im Rahmen der PSA-gesteuerten Nachsorge erfolgen.

2.7.2. Perkutane Salvage Strahlentherapie (SRT) nach radikaler Prostatektomie

Mehr als 30% der Patienten entwickeln nach radikaler Prostatektomie mit oder ohne Lymphadenektomie ein Tumorrezidiv (56).

Bei einem biochemischen Tumorrezidiv bzw. ausbleibendem PSA-Abfall nach erfolgter radikaler Prostatektomie gilt die perkutane Salvage Strahlentherapie als wesentliche und einzig kurative Behandlungsoption. Dabei sollte eine Behandlung frühzeitig unter einem PSA-Wert unter $0,5\text{ng/ml}$ durchgeführt werden. Stephenson et al. konnten mit diesem Therapieregime bei nahezu 50% der behandelten Patienten eine Progressionsfreiheit von 6 Jahren nachweisen (57). Neben dem absoluten PSA-Wert sind die PSA-Verdopplungszeit, der Gleason-Score, das Tumorstadium und der chirurgische Resektionsrand weitere Einflussgrößen zur Indikation einer SRT (58). Aufgrund fehlender prospektiver Studien kann jedoch derzeit nicht beurteilt werden, welcher der beiden Bestrahlungsformen (Adjuvant vs. Salvage) den besten Überlebensvorteil liefert.

2.7.3. Adjuvante Hormontherapie

Ein sofortiger Androgenentzug nach radikaler Prostatektomie kommt vor allem bei lymphogener Metastasierung in Betracht. Hier konnten zwei Studien eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Tumorprogression bei den sofortig

behandelten Patienten zeigen im Vergleich zur verzögert behandelten Patientengruppe (59, 60).

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und einem hohen Risikoprofil profitieren von einer Kombination aus adjuvanter Strahlentherapie und antiandrogener Therapie (9).

2.8. Therapie des metastasiertes Prostatakarzinoms

Die Therapie des fernmetastasierten Prostatakarzinoms beinhaltet zunächst die medikamentöse oder operative Androgendeprivation. Zudem soll Patienten mit ausreichend gutem Allgemeinzustand eine chemotherapeutische Kombination mit Docetaxel empfohlen werden. Eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um maximal 15 Monate durch diese Kombinationstherapie konnte in Studien gezeigt werden (61). Unter Androgendeprivationstherapie erreicht das Prostatakarzinom im Verlauf der Erkrankung ein hormonrefraktäres Stadium, welches durch einen PSA-Wert-Anstieg oder Krankheitsprogress bei einem Testosteronwert auf Kastrationsniveau definiert ist (62). Dieses Stadium reicht von klinisch nicht sichtbaren Metastasen bis hin zum diffus in den Knochen metastasierten Tumor mit beginnender Schmerzsymptomatik. Trotz der Hormoninsensitivität soll die antiandrogene Therapie beibehalten werden, da einige Krebszellen weiterhin hormonsensitiv sind und gezeigt werden konnte, dass so der Progress verlangsamt wird (63). Darüberhinaus können asymptomatische Patienten einer Therapie mit Abiraterone, Docetaxel oder Sipuleucel-T zugeführt werden. Patienten in gutem Allgemeinzustand, die bereits symptomatisch sind, wird als Erstlinientherapie Docetaxel, Abiraterone oder Radium 223 in Kombination mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei Knochenmetastasen angeboten (9).

2.9. Nachsorge des Prostatakarzinoms

Nach kurativer lokaler Tumortherapie (durch radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie) erfolgt eine PSA-gestützte Tumornachsorge. Dabei steht die Bewertung des PSA-Werts im Kontext zur Art der durchgeführten Therapie.

Darüberhinaus wird die DRU als weiteren Nachsorgeparameter empfohlen. Laut EAU-Richtlinien soll nach lokaler Therapie nach 3, 6 und 12 Monaten eine

Tumornachsorge durchgeführt werden. Nach anschließender halbjährlicher Nachsorge in den ersten drei Jahren findet eine 12-monatige Verlaufskontrolle empfohlen (7). Der Einsatz von bildgebenden Verfahren wird zum Nachweis eines Lokalrezidivs nicht empfohlen, sofern es die Therapieplanung nicht maßgeblich beeinflusst.

2.9.1. Biochemisches Rezidiv

Nach radikaler Prostatektomie hat das Absinken des PSA-Werts unterhalb des messbaren Bereichs einen hohen prognostischen Wert. Als Grenzwert wird ein PSA-Wert von $<0,2\text{ng/ml}$ angegeben. Sinkt der PSA-Wert nach der Operation nach ca. sechs Wochen nicht unter diesen Grenzwert, ist dies ein Hinweis auf residuales Karzinomgewebe (64). Hingegen spricht ein erneuter Anstieg des PSA-Werts $>0,2\text{ng/ml}$ nach initialem adäquaten Abfall für ein erneutes Tumoraufreten. Es handelt sich dabei um ein biochemisches Rezidiv (65).

Im Vergleich zur radikalen Prostatektomie fällt der PSA-Wert nach Strahlentherapie nur langsam. Entscheidend für die Beurteilung des Therapieerfolges ist der stabil niedrigste Wert (Nadir), welcher in der Regel erst nach über 18 Monaten erreicht wird. Ein biochemisches Rezidiv wird in diesem Fall als PSA-Wert-Anstieg über 2ng/ml ausgehend vom Nadir definiert.

3. Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patienten untersucht, die aufgrund eines stanzbioptisch gesicherten, organbegrenzten Prostatakarzinoms (pT2-pT3b, pN0/pNx) zwischen 2008 und 2014 einer radikalen Prostatektomie (offen oder laparoskopisch roboter-assistiert) an der Martiniklinik zugeführt wurden. Die Operationen wurden alle von spezialisierten Chirurgen durchgeführt, die diese Operation sehr häufig durchführen. Von den insgesamt 11351 operierten Patienten konnten die Daten von 8694 Patienten in die Analysen einbezogen werden. Aufgrund eines positiven oder unbekanntem Lymphknotenstatus mussten 865 Patienten ausgeschlossen werden. Bei drei Patienten lag ein unklarer chirurgischer Resektionsrand vor und 1789 Patienten konnten aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums bzw. eines inkompletten Follow-Ups nicht den Analysen zugeführt werden. Bei der stationären Aufnahme zur Operation gaben die Patienten ihre schriftliche Einwilligung zur statistischen Auswertung ihrer Daten ab. Für die Studie lag ein positives Ethikvotum vor.

3.2. Datenerhebung

Die Patientendaten dieser Studie stammen aus dem Datenbanksystem „MartiniData“, einem an der Martiniklinik etablierten und zur Dokumentation von Forschungsdaten zugelassenen Datenbanksystem, welches auf dem FileMaker®-System basiert.

In dieser Datenbank werden sämtliche Patientencharakteristika, Untersuchungsbefunde, operative Befunde und Operationsberichte, histologische Befunde und Nachsorgedaten dokumentiert. Die Daten können für wissenschaftliche Zwecke aus dem System extrahiert werden. Die Eingabe der präoperativen Befunde und Untersuchungsergebnisse erfolgt durch den behandelnden Stationsarzt bei der Erstvorstellung bzw. stationären Aufnahme. Die Dokumentation der intraoperativen Befunde, sowie der Operationsbericht wird durch den Operateur vorgenommen. Die Erfassung bzw. Ergänzung der postoperativen Daten (histopathologischer Befund, Entlassbericht) erfolgt entweder durch den Stationsarzt bzw. die Dokumentationsassistenten.

3.3. Variablen

Aus der Datenbank wurden folgende Daten des zu untersuchenden Patientenkollektivs herausgefiltert und den Analysen zugeführt:

1. Patientencharakteristika:

- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- präoperativer PSA-Wert
- Prostatavolumen mittels TRUS

2. Chirurgische Parameter:

- Art des Nerverhalts (Uni-, oder bilateral, kein Nerverhalt)

3. Histopathologische Parameter:

- pathologisches Tumorstadium (nach TNM)
- pathologisches Lymphknotenstadium (nach TNM)
- Gleason Score
- Chirurgischer Absetzungsrand (R0, R1, Rx)
- Tumolvolumen (in mm)
- Anzahl und Lokalisation des intraoperativen Schnellschnitts (im Rahmen des NeuroSAFE)
- Lokalisation der Rx-Region
- Ursache des Rx (chirurgisch bedingt, pathologisch bedingt)

4. Postoperative Parameter:

- adjuvante Folgetherapie (Antiandrogene Therapie, Strahlentherapie)
- Follow-Up (in Monate)
- Auftreten eines biochemischen Rezidivs
- Zeit bis zum biochemischen Rezidiv (in Monate)

Die histologische Aufarbeitung des Prostatektomiepräparats erfolgte nach dem Stanford-Protokoll. Das Präparat wurde zunächst in 3mm dünne Schnitte geteilt und nach anschließender histologischer Färbung mikroskopisch untersucht. Zuvor wurde die Präparatoberfläche während der Operation vom Operateur farblich markiert, wie es in der Martiniklinik üblich ist.

Die Beurteilung des chirurgischen Resektionsrand erfolgt nach folgenden Regeln:

1. Sofern die Tumorzellen in den farblich markierten Rand reichen gilt „R1“.

2. Sind Tumorzellen nahe des farblich markierten Randes aber nicht hineinreichend so gilt „R0“.

3. Kann der chirurgische Resektionsrand aufgrund pathologischer oder chirurgisch-bedingter Gründe nicht beurteilt werden, gilt „Rx“.

Der Befund wird in einer wöchentlich stattfindenden Pathologischen Konferenz besprochen. In dieser interdisziplinären Konferenz aus Pathologen und Chirurgen der Martiniklinik werden die R1 und Rx Befunde erneut besprochen. In einigen Fällen werden Rx-Befunde anschliessend als R0 definiert, da der Chirurg angibt an der betroffenen Stelle eine Nachresektion durchgeführt zu haben. Patienten mit einem R0 bzw. Rx-Status wird eine PSA-gesteuerte Nachsorge empfohlen. Hingegen wird gemäß Therapieleitlinien Patienten mit einem R1-Status und einem Tumorstadium $\geq pT3$ eine adjuvante Strahlentherapie angeraten.

Die Bestimmung des pathologischen Tumorstadiums erfolgte anhand der TNM-Klassifikation des Prostata-Karzinoms der UICC von 2016 (39).

Die postoperativen PSA-Wert Kontrollen erfolgten im ersten Jahr alle drei Monaten, im zweiten Jahr halbjährlich und ab dem dritten Jahr schliesslich jährlich.

Ein biochemisches Rezidiv wurde definiert als ein PSA-Wert Anstieg auf $\geq 0,2$ ng/ml nach einem zuvor nicht messbaren Wert. Die Patienten, die kein biochemisches Rezidiv erfuhren bzw. aufgrund einer anderen Erkrankung verstarben, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten nicht messbaren PSA-Werts beurteilt.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das biochemische Rezidiv.

3.4. Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen umfassten drei Stufen. Zunächst wurden die Patientencharakteristika nach dem chirurgischen Absetzungsrand stratifiziert (R0 vs. R1 vs. Rx). Mit Hilfe des Chi-square Tests und des unabhängigen t-Tests wurden Vergleiche der Proportionen und Mediane durchgeführt.

Dann wurde das biochemisch-rezidivfreie Überleben in Bezug auf den chirurgischen Absetzungsrand anhand von Kaplan-Meier-Kurven untersucht. Der Log-rank Test wurde zum Vergleich der Überlebensraten eingesetzt.

Im dritten Schritt wurde in uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalysen für die pathologischen Stadien der prognostische Einfluss eines Rx-Status auf das Risiko ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie zu erleiden ermittelt. In den multivariaten Analysen wurden folgende Einflussfaktoren untersucht: Tumorzvolumen, PSA-Wert, Lymphknotenstatus, Gleason Score und der chirurgische Absetzungsrand. Subanalysen ermittelten den Einfluss einer adjuvanten Strahlentherapie bei Patienten mit einem T3 Tumorstadium.

Alle statistischen Signifikanzen wurden mit einem zweiseitigen t -Test berechnet. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ erreicht.

Die Berechnungen der deskriptiven Analysen erfolgten mit Hilfe von „Microsoft Excel“, in der Version 14.7.7 der Firma Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistik-Software „SPSS Statistics“ in der Version 17.0 der Firma SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

Von den insgesamt 11351 Patienten, die sich zwischen 2008 und 2014 aufgrund eines organbegrenzten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen, konnten die Daten von 8694 Patienten retrospektiv untersucht werden.

Die klinischen und pathologischen Charakteristika wurden dabei nach dem chirurgischen Absetzungsrand stratifiziert (**Tab. 4**).

Insgesamt lag das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation bei 77 Jahren mit einem Minimum von 37 und einem Maximum von 80 Jahren.

Der mediane PSA-Wert lag bei 6,7ng/ml. 11,9% (1034) der Patienten hatten einen präoperativen PSA-Wert unter 4ng/ml. Bei 63,7 (5536) bzw. 19,1% (1162) der Patienten lag der PSA-Wert zwischen 4 und 10ng/ml bzw. zwischen 10 und 20ng/ml. Einen PSA-Wert über 20ng/ml hatten 5,1% (442) der Patienten. Der Anteil der Patienten mit einem PSA über 10ng/ml war signifikant höher bei Patienten mit positivem (R1) bzw. nicht-beurteilbarem Resektionsrand (Rx) im Vergleich zu Patienten mit negativem Absetzungsrand (R0) (27,1 (309) vs. 27,8 (50) vs. 17,7% (1303), $p < 0,001$).

Das Prostatagesamtvolumen lag im Median bei 39 ml und reichte von 7 ml im Minimum bis 1008 ml im Maximum. Zwischen den Stratifizierungsgruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Ein bilateraler Nerverhalt erfolgte signifikant häufiger bei Patienten mit R0-Status im Vergleich zu R1 bzw. Rx-Status (73,3 (5400) vs. 58,5 (667) vs. 37,2% (67), $p < 0,001$). Bei 5% (436) der operierten Patienten konnte kein Nerverhalt durchgeführt werden.

Bei Patienten mit R1 bzw. Rx-Situation lagen häufiger lokal fortgeschrittene Tumorstadien vor (pT3a und pT3b), wohingegen Patienten mit R0-Situation mehrheitlich ein pT2 Tumorstadium aufwiesen (77,2%, 5690).

Eine adjuvante antiandrogene Therapie und/oder adjuvante Strahlentherapie wurde signifikant häufiger bei Patienten mit R1 im Vergleich zu Patienten mit R0 bzw. Rx-Situation durchgeführt (2,2 (25) vs. 0,3 (22) vs. 0,6% (1) und 18,7 (213) vs. 0,1 (9) vs. 1,7% (3), beide $p < 0,001$).

Das mediane Follow-Up betrug 24,9 Monate. 13% (1129) der Patienten wiesen ein biochemisches Rezidiv auf, wobei die mediane Zeit bis zum biochemischen Rezidiv 12,3 Monate betrug. Im Minimum trat das biochemische Rezidiv nach 0,2 Monaten bzw. im Maximum nach 73,4 Monaten auf.

Parameter, n (%)	Gesamt	R0	R1	Rx	P-Wert
Patienten	8694 (100,0)	7373 (84,8)	1141 (13,1)	180 (2,1)	
Alter bei OP, Jahre					
Median	65	65	66	66	<0,001
IQR	60-69	60-69	61-70	60-69	
Intervall	37-80	37-80	42-80	44-76	
PSA, median	6,7	6,5	8,6	7,2	<0,001
PSA präoperativ, ng/ml					
<4	1034 (11,9)	933 (12,7)	83 (7,3)	18 (10,0)	<0,001
4-10	5536 (63,7)	4843 (65,9)	591 (51,8)	102 (56,7)	
10-20	1662 (19,1)	1303 (17,7)	309 (27,1)	50 (27,8)	
>20	442 (5,1)	275 (3,7)	157 (13,8)	10 (5,6)	
Prostatavolumen*, ml					
Median	39	39	38	40	0,18
IQR	30-52	30-52	30-50	30-50	
Intervall	7-1008	10-1008	10-210	7-266	
Nerverhalt					
Bilateral	6134 (70,6)	5400 (73,3)	667 (58,5)	67 (37,2)	<0,001
Unilateral	2116 (24,4)	1695 (23,0)	329 (28,9)	92 (51,1)	
Kein	436 (5,0)	271 (3,7)	144 (12,6)	21 (11,7)	
pT-Stadium					
pT2	6229 (71,6)	5690 (77,2)	466 (40,8)	73 (40,6)	<0,001
pT3a	1765 (20,3)	1307 (17,7)	368 (32,3)	90 (50,0)	
pT3b	699 (8,0)	375 (5,1)	307 (26,9)	17 (9,4)	
pN-Status					
Nx**	2405 (27,7)	2142 (29,1)	237 (20,8)	26 (14,4)	<0,001
N0	6289 (72,3)	5231 (70,9)	904 (79,2)	154 (85,6)	
RP Gleason Score					
3+3	1338 (15,4)	1290 (17,5)	41 (3,6)	7 (3,9)	<0,001
3+4	5635 (64,8)	4849 (65,8)	665 (58,3)	121 (67,2)	
4+3	1388 (16,0)	1044 (14,2)	299 (26,2)	45 (25,0)	
4+4	327 (3,8)	184 (2,5)	136 (11,9)	7 (3,9)	
Tumourvolumen, mm					
Median	3,0	2,5	6,0	3,7	<0,001
IQR	1,5-5,4	1,4-4,6	3,1-11,9	1,8-8,0	
Intervall	0,001-100,0	0,001-76,9	0,36-100,0	0,2-43,6	
ADT adjuvant					
Ja	48 (0,6)	22 (0,3)	25 (2,2)	1 (0,6)	<0,001
RT adjuvant					
Ja	225 (2,6)	9 (0,1)	213 (18,7)	3 (1,7)	<0,001
FU, Monate					

Median	24,9	24,6	25,0	25,4	0,67
IQR	12,6 – 48,2	12,6 – 48,2	12,7 – 48,1	12,6 – 37,4	
Intervall	0 – 77,8	0 – 77,8	0 – 75,9	0,1 – 66,7	
BCR	1129 (13,0)	762 (10,3)	317 (27,8)	50 (27,8)	<0,001
Zeit zum BCR, Monate					
Median	12,3	14,9	7,8	10,3	<0,001
IQR	5,1 – 24,1	7,6 – 27,0	3,0 – 17,0	4,8 – 17,9	
Intervall	0,2 – 73,4	0,3 – 73,4	0,2 – 61,4	0,9 – 63,9	

* TRUS ermittelt

** keine LAD durchgeführt

Tab. 4 Hinsichtlich des chirurgischen Absetzungsrandes stratifizierte klinische und pathologische Charakteristika von 8694 Männern, die sich zwischen 2008 und 2014 aufgrund eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen.

4.2. Lokalisation des nicht-beurteilbaren Absetzungsrandes (Rx)

Unter Berücksichtigung des Schnellschnitts und des histologischen Endbefundes zeigte sich die in **Abb. 11** dargestellte prozentuale Verteilung der topographischen Rx-Lokalisation der 180 untersuchten Patienten. In insgesamt 34,6% (16% Gefäß-Nerven-Strang rechts, 15,4% Gefäß-Nerven-Strang links und 3,2% Gefäß-Nerven-Strang beidseits) der Fälle befand sich die Rx-Lokalisation im Bereich des Gefäßnervenstrangs. Dieser wurde aufgrund des intraoperativen Schnellschnitts einseitig oder beidseitig reseziert.

32,7% der Histologien zeigten einen nicht-beurteilbaren Resektionsrand in der apikalen Region der Prostata und 14,1% der Rx-Lokalisationen zeichneten sich basal ab. In 18,6% der histologischen Beurteilung beruhte der Rx-Status auf Präparatartefakten durch Farbverwischung, fehlerhafte Paraffineinbettung, Prostatakapseldefekt und Koagulationsartefakten bzw. war an seltenen Lokalisationen, wie der Samenblase entstanden.

Insgesamt fanden sich etwa je ein Drittel der Rx-Befunde im NeuroSAFE-Areal bzw. in der Apexregion bzw. dem Harnröhrenabsetzungsrand und aufgrund von pathologischen Artefakten.

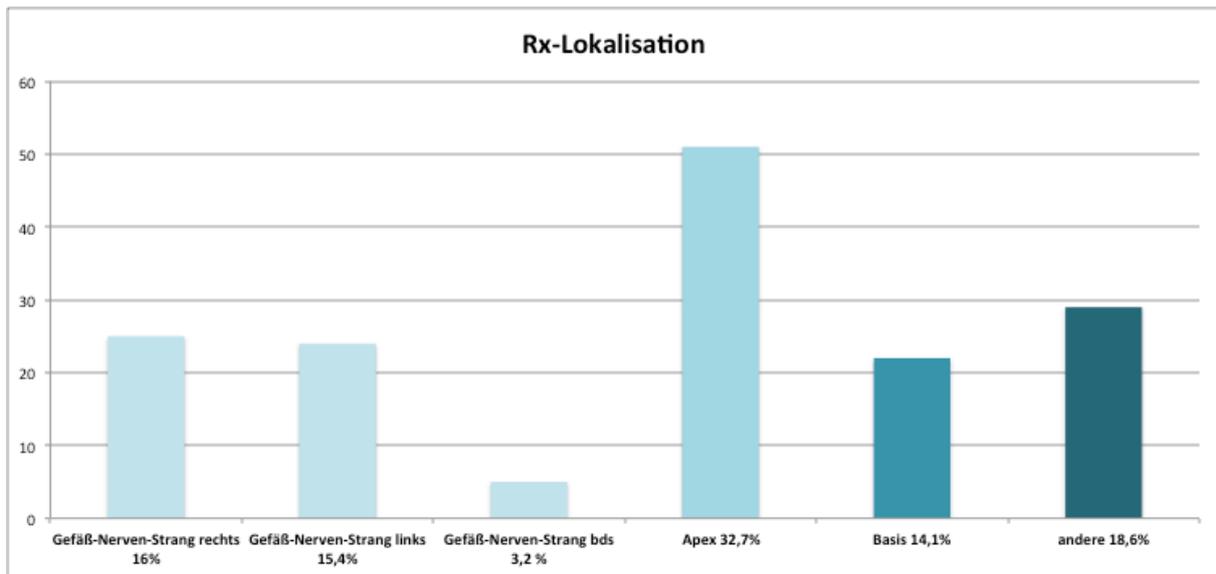


Abb. 11 Prozentuale Verteilung der Rx-Lokalisation unter Berücksichtigung der Endhistologie

4.3. Regressionsanalyse zum biochemisch-rezidivfreien Überleben

4.3.1. Multivariate Analyse

Es wurden zunächst die klinischen Variablen wie Tumorzvolumen, präoperativer PSA-Wert, Lymphknotenstatus, Präparat-Gleason-Score, chirurgischer Absetzungsrand und adjuvante Strahlentherapie in einer univariaten Regressionsanalyse hinsichtlich des Risikos eines biochemischen Rezidivs untersucht. Die Stratifizierung erfolgte nach Tumorstadium, wobei zunächst Gesamtbetrachtung und anschließend eine Subgruppenanalyse erfolgte.

Wie in **Tab. 5a** dargestellt, waren bis auf das Tumorzvolumen und ein präoperativer PSA-Wert zwischen 4 und 10ng/ml im Vergleich zum präoperativen PSA-Wert von unter 4ng/ml alle Variablen signifikant mit dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs assoziiert ($p < 0,001$). Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines biochemischen Rezidivs wurde im Vergleich zwischen R1- und Rx-Status gefunden. Eine R1- und Rx-Situation stellten beide Risikofaktoren für ein biochemisches Rezidiv dar, wohingegen sich bei einem R0-Status kein signifikantes Risiko ergab. Genau genommen ergab hat ein R1-Status ein 2-fach erhöhtes Risiko zum biochemischen Rezidiv und ein Rx-Status ein 1,5-fach erhöhtes Risiko.

Zusätzlich waren eine nicht durchgeführte Lymphadenektomie im Vergleich zum unauffälligen Lymphknotenstatus (pN0) und ein Gleason 4 in der Endhistologie weitere Risikofaktoren für ein biochemisches Rezidiv.

Tab. 5a-c Nach Tumorstadien stratifizierte Risikofaktoren für ein biochemisches Rezidiv untersucht bei Männern, die sich zwischen 2008 und 2014 aufgrund eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen.

5a) overall: n= 8694, **5b)** pT2: n=6229, **5c)** pT3a: n=1765

Gesamt			
Parameter	HR	95%CI	P-Wert
Tumorvolumen, mm			
Pro Einheit	1,00	0,99-1,01	0,77
PSA präoperativ, ng/ml			
4-10 vs. <4	1,12	0,90-1,42	0,32
10-20 vs. <4	1,68	1,32-2,16	<0,001
>20 vs. <4	1,94	1,47-2,57	<0,001
pN-Status			
pNx vs. pN0	0,65	0,54-0,78	<0,001
RP Gleason Score			
3+4 vs. 3+3	2,01	1,48-2,79	<0,001
4+3 vs. 3+3	5,21	3,78-7,35	<0,001
≥4+4 vs. 3+3	6,65	4,62-9,71	<0,001
Chirurgischer Absetzungsrand			
Rx vs. R0	1,50	1,30-1,74	<0,001
R1 vs. R0	2,07	1,53-2,74	<0,001
R1 vs. Rx	1,38	1,01-1,86	0,05
RT adjuvant			
Ja vs. Nein	0,19	0,13-0,26	<0,001

Tab. 5a Gesamtbetrachtung der Risikofaktoren

In der Subgruppenanalyse der pT2 Tumore (**Tab. 5b**) stellten sowohl jede Beteiligung eines Gleason-Scores von 4 ($p < 0,001$), als auch eine nicht durchgeführte Lymphadenektomie Risikofaktoren dar. Ein positiver Absetzungsrand (Hazard Ratio [HR]: 2,14; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,62-2,79, $p < 0,001$) war signifikant mit einem erhöhten Risiko für ein biochemisches Rezidiv assoziiert, wohingegen ein nicht-beurteilbarer Absetzungsrand dies im Vergleich zum negativen Absetzungsrand nicht ist.

pT2			
Parameter	HR	95%CI	P-Wert
Tumorvolumen, mm			
Pro Einheit	1,02	0,99-1,04	0,20
Maximum	3,19	0,51-15,34	0,20
PSA präoperativ, ng/ml			
4-10 vs. <4	0,98	0,71-1,40	0,92
10-20 vs. <4	1,47	1,01-2,17	0,04
>20 vs. <4	1,45	0,83-2,48	0,19
pN-Status			
pNx vs. pN0	0,61	0,47-0,79	0,001
RP Gleason Score			
3+4 vs. 3+3	2,31	1,57-3,55	<0,001
4+3 vs. 3+3	6,51	4,23-10,33	<0,001
≥4+4 vs. 3+3	7,94	3,79- 5,72	<0,001
Chirurgischer Absetzungsrand			
Rx vs.R0	1,78	0,88-3,21	0,10
R1 vs. R0	2,14	1,62-2,79	<0,001
R1 vs. Rx	1,20	0,64-2,51	0,59

Tab. 5b Subgruppenanalyse der pT2 Tumoren

In der Subgruppenanalyse der pT3a Tumore (**Tab. 5c**) zeigte sich hingegen eine signifikante Assoziation eines R1- (HR: 2,01, 95% CI: 1,53-2,62, p<0,001) bzw. Rx-Status (HR: 2,12, 95% CI: 1,43-3,05, p=0,001) mit einem biochemischen Rezidiv im Vergleich zum negativen Absetzungsrand und stellten damit beides unabhängige Risikofaktoren dar.

pT3a			
Parameter	HR	95%CI	p value
Tumorvolumen, mm			
Pro Einheit	1,02	1,00-1,03	0,05
Maximum	3,05	1,02-8,29	0,05
PSA präoperativ, ng/ml			
4-10 vs. <4	2,07	1,20-3,94	0,01
10-20 vs. <4	3,03	1,73-5,83	<0,001
>20 vs. <4	3,79	2,06-7,53	<0,001
pN-Status			
pNx vs. pN0	0,64	0,39-0,99	0,04
RP Gleason Score			
3+4 vs. 3+3	0,58	0,26-1,65	0,27
4+3 vs. 3+3	1,73	0,77-4,97	0,20
≥4+4 vs. 3+3	3,43	1,44-10,18	0,004
Chirurgischer Absetzungsrand			
Rx vs.R0	2,12	1,43-3,05	0,001
R1 vs. R0	2,01	1,53-2,62	<0,001
R1 vs. Rx	0,95	0,63-1,46	0,80

RT adjuvant			
Ja vs. Nein	0,14	0,07 – 0,27	<0,001

Tab. 5c Subgruppenanalyse der pT3a Tumoren

In der Subgruppenanalyse der T3a Tumoren (**Tab. 6**) bei Patienten nach radikaler Prostatektomie aufgrund eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms ohne adjuvante Strahlentherapie zeigte sich ein 3,6-faches Risiko eines biochemischen Rezidivs in Abhängigkeit des Tumolvolumens (HR: 3,64, 95%CI 1,16-10,23, p=0,03). Jeder präoperative PSA-Wert über 4 ng/ml, die nicht durchgeführte Lymphadenektomie und ein Präparat-Gleason Score von 4+4 waren signifikant mit einem biochemischen Rezidiv assoziiert.

Darüberhinaus waren ein R1- und ein Rx-Status unabhängige Risikofaktoren im Vergleich zum negativen Absetzungsrand (HR: 1,89, 95%CI 1,42-2,51, p=0,001 und HR: 2,09, 95%CI: 1,39-3,04, p<0,001).

pT3a			
Parameter	HR	95%CI	p value
Tumolvolumen, mm			
Pro Einheit	1,02	1,00-1,04	0,03
Maximum	3,64	1,159 – 10,234	0,03
PSA präoperativ, ng/ml			
4-10 vs. <4	1,85	1,07-3,53	0,03
10-20 vs. <4	2,81	1,60-5,43	0,001
>20 vs. <4	3,34	1,79-6,71	<0,001
pN-Status			
pNx vs. pN0	0,63	0,38-0,99	0,04
RP Gleason Score			
3+4 vs. 3+3	0,51	0,23-1,45	0,18
4+3 vs. 3+3	1,57	0,70-4,49	0,30
≥4+4 vs. 3+3	2,90	1,20-8,66	0,02
Chirurgischer Absetzungsrand			
Rx vs. R0	2,09	1,39-3,04	0,001
R1 vs. R0	1,89	1,42-2,51	<0,001
R1 vs. Rx	0,91	0,59-1,42	0,66

Tab. 6 Risikofaktoren für ein biochemisches Rezidiv bei Männern, die sich zwischen 2008 und 2014 einer radikalen Prostatektomie unterzogen und bei einem pT3a Tumor keine adjuvante Strahlentherapie erhielten (n=1394).

4.4. Ergebniszeitanalyse zum biochemisch-rezidivfreien Überleben

4.4.1. Univariate Analyse des biochemisch-rezidivfreien Überlebens in Bezug auf den chirurgischen Absetzungsrand bei Patienten nach radikaler Prostatektomie

In der Kaplan-Meier-Analyse (**Abb. 11 A**) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem chirurgischen Absetzungsrand und dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs. Die höchsten Raten von biochemisch-rezidivfreien Überleben in der Gesamtanalyse nach 2, 4 bzw. 6 Jahren wiesen Patienten auf, welche in der Endhistologie einen R0-Status haben (90,8%, 84,5% und 81,6%, Log rank <0,001). Signifikant schlechteres biochemisch-rezidivfreies Überleben war mit einem positiven chirurgischen Absetzungsrand assoziiert (72,6%, 63,5% und 56%, Log rank <0,001). Ein nicht beurteilbarer Absetzungsrand ging mit einer ähnlichen biochemisch-rezidivfreien Überlebenszeit wie ein R1-Status einher, wobei kein Follow-Up nach 6 Jahren vorlag (71,7% (2 Jahre) und 59,5% (4Jahre)).

Die Kaplan-Meier-Analyse stratifiziert nach Tumorstadium zeigte in pT2 Tumoren (**Abb. 12 B**) einen Vorteil der Patienten Rx-Status hinsichtlich des biochemisch-rezidivfreien Überlebens im Vergleich zum R1-Status (2 Jahre: 89,2 vs. 85,2%, 4 Jahre 85,5 vs. 77,3%; Log rank <0,001). Die höchste Rate im biochemisch-rezidivfreien Überleben wiesen Patienten mit negativem chirurgischen Absetzungsrand auf.

Hingegen waren pT3a und pT3b-Tumore (**Abb. 12 C und D**) mit einer deutlich höheren Rate an biochemischen Rezidiven assoziiert, sofern ein nicht-beurteilbarer chirurgischer Absetzungsrand vorlag im Vergleich zu einem positiven Absetzungsrand (pT3a; 2 Jahre: 64,3 vs. 72,1%, 4 Jahre: 46,9 vs. 63,9%; pT3b; 2 Jahre: 37,4 vs. 53,0%, 4 Jahre: 37,4 vs. 38,0%).

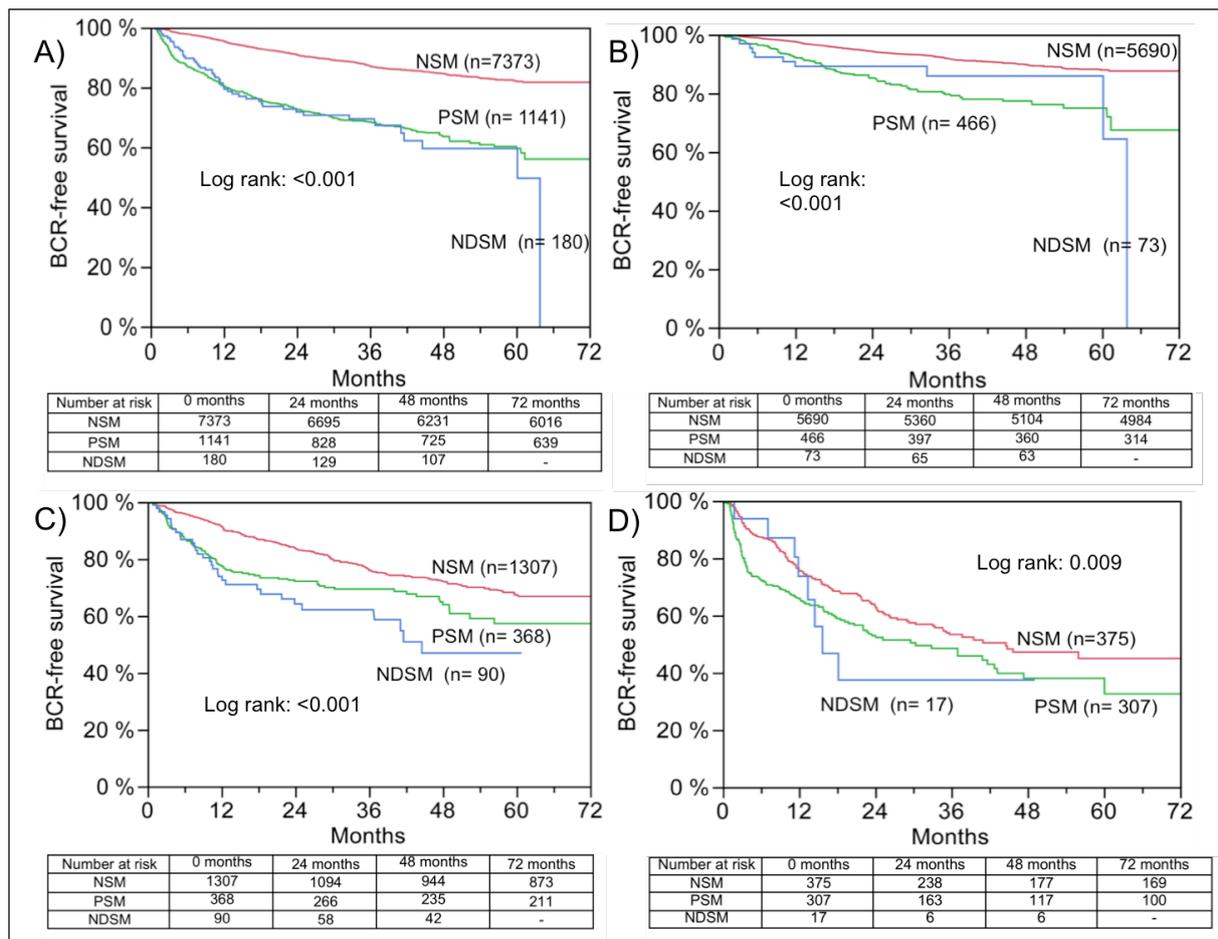


Abb. 12 A-D Kaplan-Meier-Kurven zum biochemisch-rezidivfreien Überleben in Bezug auf den chirurgischen Absetzungsrand bei Patienten nach radikaler Prostatektomie; A) gesamt: n=8694, B) pT2: n=6229, C) pT3a: n=1765, D) pT3b: n=699.

4.4.2. Univariate Analyse des biochemisch-rezidivfreien Überlebens in Bezug auf den chirurgischen Absetzungsrand bei Patienten nach radikaler Prostatektomie mit pT3a- bzw. pT3b-Tumor ohne adjuvante Strahlentherapie

Die Risikostratifizierung nach Tumor-Stadien ergab bei Patienten mit pT3a Tumoren mit Rx- bzw. R1-Status, die sich nach radikaler Prostatektomie keiner adjuvanten Strahlentherapie unterzogen (**Abb. 13 A-B**), eine biochemisch-rezidivfreie Überlebensrate von 63,3 vs. 66,6% nach 2 Jahren, 48,0 vs. 56,6% nach 4 Jahren und 38,8 vs. 43,4% nach 5 Jahren.

Bei Patienten mit einer Präparathistologie von mindestens pT3b zeigte sich ein drastischer und signifikanter Unterschied in der 2 Jahresüberlebensrate ohne

biochemisches Rezidiv in Bezug auf einen nicht bestimmaren Absetzungsrand im Vergleich zum positiven Absetzungsrand von 37,8 vs. 43,4%.

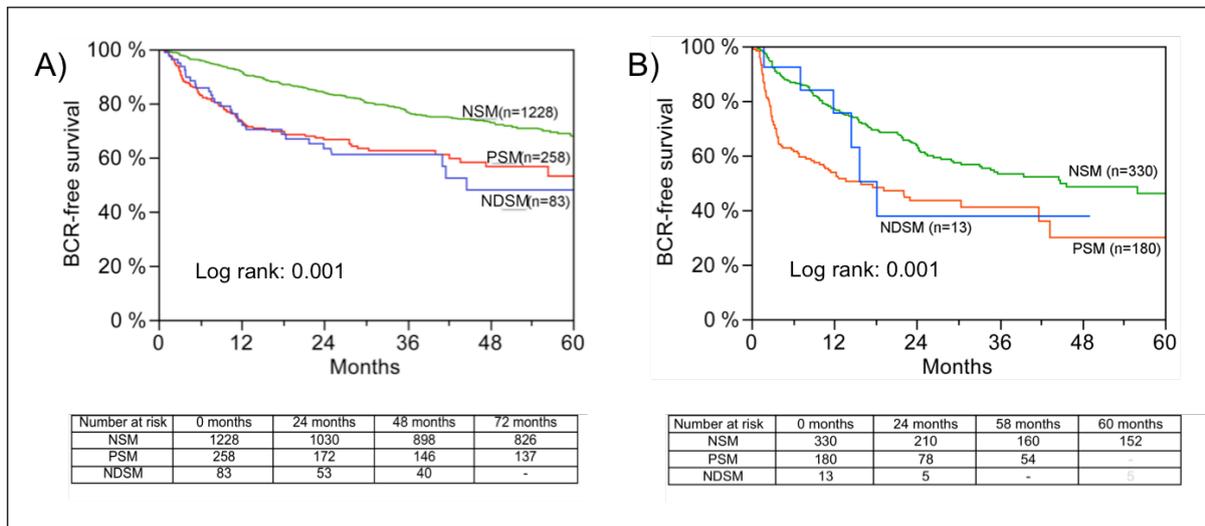


Abb. 13 A-B Kaplan-Meier-Kurven zum biochemisch-rezidivfreien Überleben in Bezug auf den chirurgischen Absetzungsrand bei Patienten nach radikaler Prostatektomie ohne adjuvante Strahlentherapie; A) pT3a: n=1496, B) ≥pT3b: n=523.

5. Diskussion

Aufgrund fehlender bzw. meistens erst sehr spät auftretender krebsspezifischer Symptomatik wurde in der Vergangenheit das Prostatakarzinom in vergleichsweise fortgeschrittenen Stadien identifiziert und der weitere Krankheitsverlauf galt als schwer beherrschbar. Durch den Einsatz von Früherkennungsmethoden wie dem PSA-Screening, verbesserter Bildgebung und Biopsietechniken ist das Prostatakarzinom zu einer in der Regel gut kalkulierbaren Erkrankung geworden. Darüberhinaus ist das Prostatakarzinom weiterhin Gegenstand zahlreicher Studien, die sich neben der Erforschung der onkologischen Entstehungsgrundlagen auch mit der Entwicklung neuer diagnostischer Methoden und Therapiemodellen bzw. der Weiterentwicklung bereits bestehender Therapieformen beschäftigen. So haben sich neben den Methoden zur Früherkennung auch die Therapiemöglichkeiten verändert. Neben der Bestrahlung und der antiandrogenen Therapie haben sich in den letzten Jahrzehnten vor allem die Chemotherapie bei der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms und die operative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms weiterentwickelt.

Die radikale Prostatektomie, heutiger Gold-Standard zur kurativen operativen Versorgung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms, galt anfangs als risikoreich, da neben dem hohen intraoperativen Blutverlust der Verlauf postoperativ vor allem durch hohe Inkontinenzraten und einen Verlust der Erektionsfähigkeit gekennzeichnet war. Durch stetige Verbesserung der Operationstechnik konnten diese Komplikationen vor allem bei geübten Operateuren deutlich reduziert werden (66). In nationalen und internationalen Leitfäden wird die radikale Prostatektomie in der Erst-Linien-Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms empfohlen und ist dabei die häufigste angewandte Therapieform der genannten Erkrankung (7, 9). Ziel dieser operativen Therapie ist die vollständige Exstirpation der Prostata im Gesunden, also mit tumorfreien Resektionsrändern und wenn onkologisch möglich unter Beibehaltung der Kontinenz- und Potenzmechanismen. Hier konnte gezeigt werden, dass durch einen intraoperativen Schnellschnitt nicht nur die Häufigkeit der Nerverhaltung erhöht wird, sondern auch eine geringere Rate an positiven Absetzungsrändern erreicht wird (49).

Zeigt die histologische Aufarbeitung des Prostatektomiepräparats einen positiven Absetzungsrand (R1) muss mit einem erhöhten Risiko eines Tumorrezidivs gerechnet werden und eine postoperative adjuvante Bestrahlung wird empfohlen (67). Laut Literatur besteht in 10-40% der durchgeführten radikalen Prostatektomien ein positiver Resektionsrand (68). Die Rate an Resektionen mit tumorfreiem Randsaum gilt als Qualitätsindikator und ist ein Kriterium zur Zertifizierung von Prostatakarzinomzentren durch die Deutsche Krebsgesellschaft (9).

Neben dem positiven chirurgischen Absetzungsrand ist auch der nicht beurteilbare chirurgische Absetzungsrand ein zwar seltener, aber dennoch herausfordernder Befund, zu dem eine Leitlinie zur postinterventionellen Handhabung bislang fehlt. In der Regel wird diesen Patienten eine PSA-gesteuerte Nachsorge empfohlen. Bislang gab es keine Studie, die sich mit dem Einfluss eines nicht-beurteilbaren chirurgischen Absetzungsrandes auf das Überleben nach radikaler Prostatektomie beschäftigt. Um diesen Einfluss zu prüfen und gegebenenfalls daraus eine Therapieempfehlung ableiten zu können, wurde die Untersuchung einer großen Patientenkohorte nötig. Möglich war dies nur in multizentrischen Studien oder anhand von Daten eines spezialisierten Zentrums für Prostatakrebs wie der Martini-Klinik in Hamburg.

Gründe für die Entstehung eines nicht-beurteilbaren Resektionsrandes sind hauptsächlich chirurgischer Natur bzw. durch die pathologische Aufarbeitung des Präparats bedingt. Beispiele hierfür sind zum einen, dass der Chirurg angibt das eigentlich R1-beurteilte Areal mit einer Nachresektion abgedeckt zu haben. Ebenso kann eine Rx-Situation durch Tumorkontakt mit einem farblich markierten Kapseldefekt, fehlende oder falsche farbliche Markierung, Rissartefakte durch Entfernung von Nähten oder Clips, oder fehlerhafte histologische Schnitthanfertigung entstehen (8, 50, 53, 54).

Entsprechend der „International Society of Urological Pathology“ Leitlinien soll nur nahe an den farbmarkierten Rand reichender Tumor im Prostatektomiepräparat noch als negativ bezeichnet werden (8). Die ISUP-Leitlinien beziehen sich dabei im Wesentlichen auf Studienergebnisse von Epstein und Emerson, in denen Patienten mit extrem nah an den Resektionsrand heranreichenden Prostatakarzinomen auf das Vorliegen eines Residualtumors bzw. postoperativen Tumorprogress untersucht wurden (50, 69). In beiden Studien konnte selbst bei einer Tumornähe zum

Resektionsrand von unter 0,1mm kein signifikanter Zusammenhang zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs ermittelt werden (50, 69). Laut dieser Studienergebnisse sei es nicht sinnvoll die Nähe des Tumors zum Resektionsrand im histopathologischen Befund zu erwähnen und einen „nahen Resektionsrand“ als negativ zu werten, wenn in der urologisch-pathologischen Konferenz der Chirurgen dieser Region im Rahmen der Operation eine Gewebsdestruktion durch Koagulation, Gefäßzerreiung oder Entzündung bestätigt wurde (8, 54).

Demgegenüber stehen drei relativ aktuelle Studien, die die klinische Bedeutung eines sehr nahen chirurgischen Absetzungsrandes untersucht haben und aufgrund ihrer Ergebnisse eine Überholung der ISUP-Leitlinien fordern (70-72). In der Arbeit von Whalen et al. hatten von den 609 untersuchten Patienten 4,9% einen sehr nahen chirurgischen Absetzungsrand (72). Lu et al. wiesen von 900 Patienten eine Rate von 11% auf und Iazard et al. konnten insgesamt 15% von 1600 mit einem extrem nahen Absetzungsrand dokumentieren (70, 71). Alle Studien wiesen Raten eines biochemischen Rezidivs von 16-40% auf und benannten den extrem nahen chirurgischen Absetzungsrand als einen signifikanten Prädiktor hierfür (70-72).

Die aktuelle Datenlage bestätigt Unklarheiten in der Beurteilung eines nicht-beurteilbaren Absetzungsrandes und die fehlenden Empfehlungen oder Leitlinien bezüglich der weiteren (adjuvanten) Therapie von Patienten mit einem Rx-Status. Besonders herausfordernd ist dabei die histologische Interpretation, wenn bedingt durch Artefakte ein chirurgischer Absetzungsrand nur schwer beurteilt werden kann und aufgrund dessen möglicherweise eine onkologisch sinnvolle adjuvante Therapie nicht durchgeführt wird. Eine bedeutende Ursache in der „Entstehung“ eines Rx-Status der untersuchten Patienten dieser Arbeit wird in der urologisch-pathologischen Konferenz gesehen. Befunde, die vom Pathologen zunächst als R1 interpretiert werden, können aufgrund eines „Kompromisses“ zwischen dem Chirurgen und Pathologen anschließend in Rx umbenannt werden, wenn der Operateur z.B. durch eine Nachresektion auf eine R0-Situation plädiert. Aufgrund dieser Tatsache, dass ein Rx-Status so im Nachhinein generiert werden kann und weniger durch einen fortgeschrittenen Tumor bedingt ist als durch Schnellschnitt-Abläufe, entstand die Arbeitshypothese, dass das onkologische Outcome der Patienten mit Rx-Status dem eines R0-Status entspricht.

In dieser Studie wurden 180 Patienten identifiziert, die einen histologischen Endbefund mit einem Rx-Status erhalten hatten. Insgesamt entsprach dies 2,1% der Befunde aller untersuchten Patienten. In den Analysen konnten signifikante Unterschiede der Patientencharakteristika zwischen einem positiven, negativen und nicht-beurteilbaren Absetzungsrand gezeigt werden. Sie unterschieden sich sowohl in den präoperativen PSA-Werten, in der Art bzw. Anzahl der Nerverhaltung, im pathologischen Tumorstadium, im Gleason-Score, im Lymphknotenstadium als auch im Tumolvolumen.

Im Grunde genommen kann ein nicht-beurteilbarer Absetzungsrand in jeder pathologischen und klinischen Risikokonstellation auftreten. Im Gegensatz zum negativen Absetzungsrand hatten Patienten mit einem Rx-Status einen höheren präoperativen PSA-Wert, fortgeschrittene Tumorstadien und einen höheren Gleason-Score. Mehrheitlich glichen die pathologischen und klinischen Parameter der Patienten mit Rx-Status jedoch jenen mit einem R1-Status.

Bekanntermaßen werden Entscheidungen bezüglich der Folgetherapie bzw. Nachsorge nach radikaler Prostatektomie vorwiegend anhand von pathologischen Parametern getroffen. Als prognostische Parameter gelten neben dem präoperativen PSA-Wert, dem pathologischen Tumorstadium und dem Gleason-Score vor allem der chirurgische Absetzungsrand. Der Einfluss eines positiven chirurgischen Absetzungsrandes auf den Krankheitsverlauf und das Überleben im Falle eines lokalisierten Prostatakarzinoms ist vor allem in Hinblick auf eine sofortige adjuvante Therapie Gegenstand kontroverser Diskussionen. Besonders gefürchtet ist in diesem Zusammenhang das Risiko einer Übertherapie mit den damit verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen. Die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie liegt zwischen 58 und 64% beim positiven chirurgischen Absetzungsrand im Gegensatz dazu zwischen 81 und 83% beim negativen Absetzungsrand. Zwar konnte gezeigt werden, dass ein positiver chirurgischer Absetzungsrand nicht die Gesamtmortalität erhöht, dennoch ist der positive Absetzungsrand ein unabhängiger Risikofaktor für ein biochemisches Rezidiv (1-5). Sowohl in der European Organisation for Research and Treatment Of Cancer (EORTC)-Studie als auch in der Southwest Oncology Group (SWOG)-Studie lag die Rate an lokoregionären Rezidiven signifikant niedriger in der Gruppe mit adjuvanter Bestrahlung [23 (5,4%) v. 76 (15,4%) lokoregionäre Rezidiven ($p < 0,0001$)

in der EORTC-Studie und 84 (39,3%) vs. 111 (52,6%) lokoregionäre Rezidiven ($p < 0,05$) in der SWOG-Studie] (73, 74).

Aus diesem Grund wird bei einem positiven Absetzungsrand auf die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie hingewiesen. Darüberhinaus kann ein positiver Absetzungsrand eine beträchtliche Angst in Patienten auslösen unter der Vorstellung, dass Tumor durch unvollständige Resektion im Körper verblieben ist. Zusammengefasst bleibt der positive chirurgische Absetzungsrand einer der stärksten Faktoren, der eine adjuvante Therapie nach erfolgter radikaler Prostatektomie nach sich zieht insbesondere bei pT3 Tumoren (7, 75-77).

In dieser Studie unterschieden sich die Patienten mit einem nicht-beurteilbaren chirurgischen Absetzungsrand bezüglich des Outcomes statistisch signifikant von denen mit einem negativen Absetzungsrand. Ein biochemisches Rezidiv trat in ca. 40% der Patienten mit Rx-Status innerhalb von vier Jahren auf. Insgesamt war der Rx-Status mit einem mehr als doppelt so hohen Risiko eines biochemischen Rezidivs verbunden im Gegensatz zum R0-Status und zeichnete sich als unabhängigen Risikofaktor für ein biochemisches Rezidiv aus. Patienten mit Rx-Status verhielten sich ähnlich wie Patienten mit R1-Status im Hinblick auf das Rezidivrisiko (27,8% innerhalb von 10,3 Monaten der Patienten mit Rx-Status im Vergleich zu 27,8% innerhalb von 7,8 Monaten der Patienten mit R1-Status). In der Risikostratifizierung nach Tumorstadium konnte gezeigt werden, dass Patienten mit pT3 Tumoren und nicht-beurteilbarem Absetzungsrand niedrigere Raten eines biochemisch-rezidivfreien Überlebens aufwiesen als Patienten des gleichen Tumorstadiums mit positivem Absetzungsrand. In diesen Zusammenhang wurden in einer Subanalyse Patienten untersucht, die sich nach radikaler Prostatektomie keiner adjuvanten Strahlentherapie unterzogen hatten. Es konnte vergleichbare Raten biochemisch-rezidivfreien Überlebens zwischen Patienten mit Rx- und R1-Status beobachtet werden. Diese Ergebnisse spiegeln den Effekt der adjuvanten Strahlentherapie bei Patienten mit R1-Status wider und weisen gleichermaßen auf die Notwendigkeit der adjuvanten Strahlentherapie bei Patienten mit Rx-Status hin.

Schlusssendlich deuten die Ergebnisse dieser Studie daraufhin, dass das onkologische Outcome von Patienten mit Rx-Status eher dem von Patienten mit R1-Status entspricht. Somit sollten zumindest Patienten mit einem pT3 Tumor und einem nicht-

beurteilbaren Absetzungsrand wie Patienten mit einem positiven Absetzungsrand behandelt werden, um Untertherapie zu vermeiden.

Diese Studie hat bekannte Limitationen. Erstens ist diese Studie in einem retrospektiven Design durchgeführt worden. Zweitens wurde zur Bestimmung des Tumorrezidivs nur der PSA-Wert als Surrogatmarker verwendet. Drittens beinhaltet die Studienkohorte nur eine geringe Anzahl an Patienten, die einen Rx-Status ausweisen (2,1%).

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 8694 Patienten, die sich aufgrund eines lokal-begrenzten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, retrospektiv hinsichtlich ihres chirurgischen Absetzungsrandes in Korrelation mit einem biochemischen Rezidiv untersucht. Insbesondere wurde dabei die Auswirkung eines nicht-beurteilbaren chirurgischen Absetzungsrandes auf das Risiko eines biochemischen Rezidivs betrachtet.

Bei den 8694 Patienten ergab der histopathologische Befund in 7373 (84,1%) Fällen ein R0, in 1141 (13,1%) Fällen ein R1 und bei 180 (2,1%) Patienten einen Rx-Status. Unsere Ergebnisse zeigten, dass sowohl Patienten mit nicht-beurteilbarem Absetzungsrand als auch Patienten mit positivem Absetzungsrand einen höheren präoperativ PSA-Wert (>10 ng/ml), ein höheres Tumorstadium (\geq pT3a) und einen höheren Anteil aggressiverer Karzinome (\geq Gleason 4+3) aufwiesen. Ferner ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied der biochemischen Rezidiv-Rate zwischen den drei untersuchten Gruppen. In der Risikostratifizierung nach Tumorstadium zeigten Patienten mit R0-Status in allen Tumorstadien die höchsten Raten biochemisch-rezidivfreien Überlebens ($p > 0,001$). Während in der Gruppe der pT2 Tumoren ein R1-Status mit der höchsten BCR Rate verknüpft war, wiesen bei den pT3a Tumoren Patienten mit Rx-Status die höchste Rate eines biochemischen Rezidivs auf (53% im Vergleich zu 36% der Patienten mit R1-Status).

Zusammengefasst ist ein Rx-Status bei Patienten nach radikaler Prostatektomie ein seltenes Ereignis, jedoch ist dieser Resektionsstatus nach unseren Ergebnissen insbesondere bei pT3 Tumoren mit einem höheren Risiko eines biochemischen Rezidivs verknüpft im Vergleich zu Patienten mit negativem Absetzungsrand. Aufgrund unserer Ergebnisse empfehlen wir die Diagnose eines nicht-beurteilbaren Resektionsrandes zurückhaltend zu stellen und eher als einen positiven Resektionsrand auszusprechen bzw. die Patienten analog eines positiven Resektionsrandes zu bewerten.

Anlässlich dieser Ergebnisse sollten weitere prospektive, multizentrische Studien angestrebt werden, die neben der biochemischen Rezidivrate auch das krebsspezifische Gesamtüberleben untersuchen und unter Umständen die Notwendigkeit einer Sekundärtherapie nach radikaler Prostatektomie mit Rx-Status untermauern.

7. Summary

In the present study data of 8694 patients treated with radical prostatectomy due to localized prostate cancer were stratified according to surgical margin status. In a retrospective study design we assessed the impact of not determinable surgical margins on biochemical recurrence.

In 7373 (84,1%), 1141 (13,1%) respectively 180 (2,1%) patients we reported negative, positive respectively not determinable surgical margin status. Patients with not determinable margin status as well as patients with positive margin status showed increased preoperative PSA values (>10 ng/ml), higher tumor stages (\geq pT3a) and more aggressively growing tumors (Gleason grade $\geq 4+3$). Further we found statistically significant difference of biochemical recurrence rates within the three groups. Stratified by tumor stage patients with negative surgical margins showed the highest biochemical recurrence free survival rate. In pT2 tumors a positive surgical margin was associated with the highest biochemical recurrence rate, whereas a not determinable margin status was mostly diagnosed in pT3a tumors.

Taken together, not determinable surgical margin is a rarely diagnosed event, however it represents an independent and significant risk factor for biochemical recurrence especially in pT3a tumors. Consequently we consider not determinable surgical margin status rather as a positive surgical margin status and treat patients likewise. We suggest further prospective, multicenter studies assessing tumor specific survival beside biochemical recurrence to prove the need for secondary therapy after radical prostatectomy in patients with not determinable surgical margin status.

8. Abkürzungsverzeichnis

⁶⁸ GA-PSMA	⁶⁸ Gallium Prostata-Spezifisches-Membran-Antigen
Abb.	Abbildung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AFS	Drüsenfreies fibromuskuläres Bindegewebe
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
BCG	Bacillus Calmette Guérin (Vaccin)
BCR	Biochemisches Rezidiv
BRCA 1	Breast Cancer 1 (Brustkrebsgen 1)
BRCA 2	Breast Cancer 2 (Brustkrebsgen 2)
bzw.	beziehungsweise
ca.	Circa
CI	Konfidenzintervall
cm	Centimeter
CT	Computertomographie
CZ	Zentrale Zone
DRU	Digitorektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EORTC	European Organisation for Research and Treatment Of Cancer
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
et al.	„und andere“
FU	Follow-Up
HR	Hazard ratio
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
ISUP	International Society of Urological Pathology
kg	Kilogramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
n	Anzahl
ng	Nanogramm
OP	Operation

PSA	Prostata-spezifisches Antigen
P-Wert	Probability (Wahrscheinlichkeit) - Wert
PZ	Periphere Zone
R	Residualtumor
R0	negativer Absetzungsrand
R1	positiver Absetzungsrand
RP	Radikale Prostatektomie
Rx	nicht-beurteilbarer Resektionsrand
RT	Radiotherapie
SRT	Salvage Radiotherapie
SWOG	Southwest Oncology Group
Tab.	Tabelle
TNM	klinische Stadieneinteilung nach dem TNM-System (T = Tumor, N = Lymphknoten, M = Metastasen)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TZ	Transitionalzone
UICC	Union for International Cancer Control
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
vs.	versus (gegen)
z.B.	zum Beispiel

9. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2013-2014, überarbeitete Auflage 2017;11.
2. Ahyai SA, Zacharias M, Isbarn H, Steuber T, Eichelberg C, Kollermann J, et al. Prognostic significance of a positive surgical margin in pathologically organ-confined prostate cancer. *BJU Int.* 2010;106(4):478-83.
3. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Carlson RE, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2010;183(3):1003-9.
4. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2005(216):34-63.
5. Pettus JA, Weight CJ, Thompson CJ, Middleton RG, Stephenson RA. Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. *J Urol.* 2004;172(1):129-32.
6. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA.* 1999;281(15):1395-400.
7. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124-37.
8. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol.* 2011;24(1):48-57.
9. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. AWMF-Register-Nummer 043/022OL. Dezember 2016;Kapitel 5.4.
10. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo.* 1994;8(3):439-43.
11. Postma R, Schroder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2005;41(6):825-33.
12. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(8):3367-71.
13. Chodak G. Prostate cancer: epidemiology, screening, and biomarkers. *Rev Urol.* 2006;8 Suppl 2:S3-8.
14. (Bildquelle) Hartmann R, Huland H. *Urologie.* Springer Verlag.4. Auflage.
15. (Bildquelle) Schünke M, Schulte E, Schumacher U, et al. *Prometheus - Lernaltlas der Anatomie. Topographische Anatomie der Prostata* Thieme. 2009;Hrsg. 2, überarbeitete und erweiterte Auflage.
16. (Bildquelle) Manski D. *Zonaler Aufbau der Prostata nach McNeal.* Auflage 2017.
17. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(8):619-33.

18. Miller DC, Hafez KS, Stewart A, Montie JE, Wei JT. Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2003;98(6):1169-78.
19. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*. 2006;13(3):158-68.
20. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012;366(11):981-90.
21. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD004720.
22. Hilz H. Molecular forms of prostate-specific antigen and their clinical significance. *Der Urologe*. 1995;34(4):275-82.
23. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1993;22(1):31-7.
24. Leibovici D, Zisman A, Chen-Levyi Z, Cypel H, Siegel YI, Faitelovich S, et al. Elevated prostate specific antigen serum levels after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*. 2000;164(5):1546-9.
25. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. *J Urol*. 2003;169(1):12-9.
26. Brooks DD, Wolf A, Smith RA, Dash C, Guessous I. Prostate cancer screening 2010: updated recommendations from the American Cancer Society. *J Natl Med Assoc*. 2010;102(5):423-9.
27. Chodak GW, Schoenberg HW. Early detection of prostate cancer by routine screening. *JAMA*. 1984;252(23):3261-4.
28. Sperandio G, Sperandio M, Morcaldi M, Caturelli E, Dimitri L, Camagna A. Transrectal ultrasonography for the early diagnosis of adenocarcinoma of the prostate: a new maneuver designed to improve the differentiation of malignant and benign lesions. *J Urol*. 2003;169(2):607-10.
29. Loch T, Leuschner I, Genberg C, Weichert-Jacobsen K, Kupfers F, Retz M, et al. [Improvement of transrectal ultrasound. Artificial neural network analysis (ANNA) in detection and staging of prostatic carcinoma]. *Urologe A*. 2000;39(4):341-7.
30. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB. Use of transrectal ultrasound in diagnosis, guided biopsy, staging, and screening of prostate cancer. *Urology*. 1989;33(6 Suppl):7-12.
31. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175(5):1605-12.
32. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol*. 2004;171(3):1089-92.
33. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*. 2006;50(3):498-505.
34. Köllermann J, G. S. Histologische Diagnostik an der Prostatastanzbiopsie. *Der Urologe*. 2009;48:305–13.
35. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.

36. Cheng L, Jones TD, Pan CX, Barbarin A, Eble JN, Koch MO. Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (<0.5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens. *Mod Pathol.* 2005;18(8):1022-6.
37. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 1989;142(3):763-8.
38. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. *Pathologie.* Elsevier GmbH, München. 2008;4. Auflage.
39. Brierley, et al. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach Union for International Cancer Control (UICC).* 8 Auflage. 2016.
40. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer.* 2002;94(9):2511-6.
41. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74.
42. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):975-80.
43. Pompe RS, Karakiewicz PI, Tian Z, Mandel P, Steuber T, Schlomm T, et al. Oncologic and Functional Outcomes after Radical Prostatectomy for High or Very High Risk Prostate Cancer: European Validation of the Current NCCN(R) Guideline. *J Urol.* 2017;198(2):354-61.
44. Faiena I, Singer EA, Pumill C, Kim IY. Cytoreductive prostatectomy: evidence in support of a new surgical paradigm (Review). *Int J Oncol.* 2014;45(6):2193-8.
45. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2001;87(4):408-10.
46. Stolzenburg JU, Truss MC, Rabenalt R, Do M, Pfeiffer H, Bekos A, et al. [Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. Results after 300 procedures]. *Urologe A.* 2004;43(6):698-707.
47. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009;55(5):1037-63.
48. Lein M, Stibane I, Mansour R, Hege C, Roigas J, Wille A, et al. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies-experience at the Charite Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol.* 2006;50(6):1278-82; discussion 83-4.
49. Schlomm T, Tennstedt P, Huxhold C, Steuber T, Salomon G, Michl U, et al. 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.* 2012;62(2):333-40.
50. Epstein JI, Sauvageot J. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J Urol.* 1997;157(1):241-3.
51. Han M, Partin AW, Chan DY, Walsh PC. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol.* 2004;171(1):23-6.

52. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2292-5.
53. Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast TH, Tkachuk DC, Watson K, Lockwood GA, et al. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(10):1503-12.
54. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol.* 2011;24(1):6-15.
55. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr.* 1988(7):75-84.
56. Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology.* 2005;66(5 Suppl):83-94.
57. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2035-41.
58. Mehta SS, Lubeck DP, Sadetsky N, Pasta DJ, Carroll PR. Patterns of secondary cancer treatment for biochemical failure following radical prostatectomy: data from CaPSURE. *J Urol.* 2004;171(1):215-9.
59. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 1999;341(24):1781-8.
60. van den Ouden D, Tribukait B, Blom JH, Fossa SD, Kurth KH, ten Kate FJ, et al. Deoxyribonucleic acid ploidy of core biopsies and metastatic lymph nodes of prostate cancer patients: impact on time to progression. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol.* 1993;150(2 Pt 1):400-6.
61. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46.
62. Miller K. [Castration resistant prostate cancer 2011]. *Aktuelle Urol.* 2011;42(2):95-102.
63. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11(11):2167-72.
64. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol.* 1989;141(5):1076-83.
65. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract.* 2004;58(4):382-90.
66. Budaus L, Isbarn H, Schlomm T, Heinzer H, Haese A, Steuber T, et al. Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2009;56(2):317-24.
67. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2005;174(3):903-7.

68. Fontenot PA, Mansour AM. Reporting positive surgical margins after radical prostatectomy: time for standardization. *BJU Int.* 2013;111(8):E290-9.
69. Emerson RE, Koch MO, Daggy JK, Cheng L. Closest distance between tumor and resection margin in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):225-9.
70. Izzard JP, True LD, May P, Ellis WJ, Lange PH, Dalkin B, et al. Prostate cancer that is within 0.1 mm of the surgical margin of a radical prostatectomy predicts greater likelihood of recurrence. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(3):333-8.
71. Lu J, Wirth GJ, Wu S, Chen J, Dahl DM, Olumi AF, et al. A close surgical margin after radical prostatectomy is an independent predictor of recurrence. *J Urol.* 2012;188(1):91-7.
72. Whalen MJ, Shapiro EY, Rothberg MB, Turk AT, Woldu SL, Roy Choudhury A, et al. Close surgical margins after radical prostatectomy mimic biochemical recurrence rates of positive margins. *Urol Oncol.* 2015;33(11):494 e9- e14.
73. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2005;366(9485):572-8.
74. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2006;296(19):2329-35.
75. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(35):3939-47.
76. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol.* 2007;25(27):4178-86.
77. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol.* 2009;27(18):2924-30.

10. Danksagung

Allen voran gilt mein besonderer Dank meinen Doktorvätern Herrn Prof. Dr. med. Markus Graefen und Herrn Prof. Dr. med. Sascha A. Ahyai, die mich während der Fertigstellung dieser Arbeit stets bei Fragen und Unklarheiten mit Ihrem Rat zur Seite standen und mich unterstützten. Herr Prof. Dr. med. Markus Graefen übernahm die Betreuung nachdem Herr Prof. Dr. med. Sascha A. Ahyai an die Universitätsklinik Göttingen gerufen wurde.

Herrn Profs. Dres. med. Hartwig Huland, Markus Graefen und Hans Heinzer danke ich für die Bereitstellung der Daten und dafür, dass ich an der Martini-Klinik promovieren durfte.

Ebenso geht ein großer Dank an meine Betreuerin Frau PD. Dr. med. Marianne Schmid, die mich nicht nur außerordentlich gut betreut sondern auch darüber hinaus motivierend unterstützt hat.

Ein weiterer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Derya Tilki für ihre Geduld bei der Supervision dieser Arbeit.

Ein Dank, der nicht in Worte zu fassen ist, gilt meinem Mann Benjamin, der mich nicht nur moralisch unterstützte, sondern mir während der Fertigstellung der Arbeit immer den Rücken frei hielt.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mich in meinen Vorhaben immer unterstützt haben. Ohne deren Vertrauen und Rückhalt wäre vieles nicht möglich gewesen.

11. Lebenslauf

12. 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.

Jessica Schoof