Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martini-Klinik am UKE GmbH
Privates Prostatakarzinomzentrum in Hamburg

Direktoren
Prof. Dr. med. Hartwig Huland
Prof. Dr. med. Markus Graefen
Prof. Dr. med. Hans Heinzer

Wertigkeit der Schnellschnitt-gesteuerten Nerverhaltung: Ergebnisse von 11.069 konsekutiven radikalen Prostatektomien

Dissertation

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

vorgelegt von:

Caroline Schwachulla, geb. Huxhold
aus Hamburg

Hamburg 2018

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.05.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Graefen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Waldemar Wilczak

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 5

1.1 Grundlage der Arbeit 5

1.2 Epidemiologie 6

1.3 Ätiologie 8

1.4 Anatomie und Funktion der Prostata 10

1.5 Pathologie des Prostatakarzinoms 12

1.5.1 Histologisches Grading nach Gleason 12

1.5.2 Staging des Prostatakarzinoms 13

1.5.3 Metastasierung 15

1.6 Diagnostik 16

1.6.1 Früherkennung und Screeningverfahren 16

1.6.2 Digital rektale Untersuchung 17

1.6.3 Prostataspezifisches Antigen 17

1.6.4 Transrektaler Ultraschall 19

1.6.5 Prostatastanzbiopsie 19

1.6.6 Bildgebende Verfahren 20

1.7 Therapie des Prostatakarzinoms 21

1.7.1 Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom 21

1.7.2 Therapieoptionen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom 24

1.7.3 Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms 26

1.7.4 Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms 27

2 Patienten und Methoden 28

2.1 Patientenkollektiv 28

2.2 Schnellschnitt-Technik 29

2.3 Statistische Auswertung 30

3 Ergebnisse 32

3.1 Patientenkohorte 32

3.2 Häufigkeit der Nervschonung und eines positiven Resektionsrandes 36

3.3 Einfluss der NeuroSAFE-Technik auf das Biochemische Rezidiv-freie Überleben 42

3.4 Die Pathologie des Schnellschnittes. 45

3.5 Sekundäre Resektion der Gefäßnerven nach NeuroSAFE und Einfluss auf das Biochemische Rezidiv 45

4 Diskussion 48

5 Zusammenfassung 55

6 Abstract 57

7 Abkürzungsverzeichnis 59

8 Abbildungsverzeichnis 60

9 Tabellenverzeichnis 62

10 Literaturverzeichnis 63

11 Danksagung 76

12 Lebenslauf 77

13 Eidesstattliche Versicherung 79

1 Einleitung

1.1 Grundlage der Arbeit

Das häufigste Malignom bei Männern in Europa ist das Prostatakarzinom (PCa) (Felay et al., 2013). Die Inzidenz hat in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich zugenommen, im Jahr 2010 sind in der Bundesrepublik Deutschland 65.830 Männer an PCa erkrankt. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts wird in den nächsten zwei Jahren die Zahl der Neuerkrankungen auf über 70.000 ansteigen (Robert Koch-Institut, 2015). Da das Risiko an PCa zu erkranken im Alter zunimmt, ist die angestiegene Inzidenz zum einen in der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung begründet. Zum anderen wird nach der Einführung der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung sowie des PSA-Tests (Prostataspezifisches Antigen) in den 1990er Jahren häufiger ein PCA diagnostiziert (Bertz et al., 2010). Aufgrund dieser Früherkennung und der damit einhergehenden möglichen kurativen Therapien sowie des langsamen Krankheitsverlaufs ist die tumorspezifische Mortalität hingegen rückläufig. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts sind 10,8 % aller Krebstodesfälle bei Männern auf das PCa zurückzuführen, es liegt dabei an dritter Stelle hinter Lungen- und Darmkrebs (Robert Koch-Institut, 2015).
Im Vordergrund dieser Arbeit steht die Verbesserung der chirurgischen Entfernung der Prostata, die radikale Prostatektomie (RP), die als eine der Standardbehandlungen eines lokal begrenzten PCa gilt. Die Prostata und ihre Kapsel, die Endstücke der Samenleiter und die Samenbläschen werden vollständig entfernt (Haese et al., 2013). Die Prostatakapsel ist von feinen Nervenfasern (neurovaskuläres Gewebe) umgeben, die die Erektion steuern und deren Erhalt sowohl für die Potenz als auch für die postoperative Kontinenz notwendig ist. Solange das onkologische Ergebnis nicht beeinflusst wird, sollte die RP aufgrund der beträchtlich verbesserten postoperativen Potenz und der messbaren Effekte auf die Kontinenz (Budäus et al., 2009, Eastham et al., 1996) mit nerverhaltender Technik durchgeführt werden (Palisaar et al., 2009). Der Nerverhalt ist jedoch immer eine Gratwanderung zwischen dem Bestreben so viel Lebensqualität für den Patienten wie möglich zu erhalten und dem Risiko Tumorzellen im erhaltenen Geweben zu hinterlassen.

Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung (Intraoperative Frozen Section (IFS)) der gesamten, vom neurovaskulären Gewebe umgebenen Prostataoberfläche ermöglicht eine schnelle, aber umfassende histologische Einschätzung des chirurgischen Resektionsrands, die dem Operateur bereits während der Operation eine Beurteilung der onkologischen Sicherheit eines Nerverhalts erlaubt. Die klinische Auswirkung von Schnellschnitt-gesteuertem Nerverhalt während radikalen Prostatektomien ist umstritten. Die wesentlichen Kritikpunkte sind, dass ein intraoperativer Schnellschnitt zeit- und ressourcenverschwendend, wenig sensitiv und spezifisch sei und zudem möglicherweise zu widersprüchlichen onkologischen Ergebnissen führe (Lepor et al., 2004, Gilitzer et al., 2011, Heinrich et al., 2006). In dieser Arbeit wird der klinische Nutzen einer vollständigen Schnellschnittuntersuchung nach der NeuroSAFE-Methode anhand einer konsekutiven Kohorte von 11 069 Patienten, die sich einer RP unterzogen, untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchung wurden im Jahr 2012 von Schlomm et al. veröffentlicht (Schlomm et al., 2012).

1.2 Epidemiologie

Das PCa ist weltweit die zweithäufigste Krebsdiagnose und steht an sechster Stelle der zum Tode führenden Krebserkrankungen. Die Inzidenzraten variieren stark zwischen den verschiedenen Nationen: In Europa liegt ein Nord-Süd-Gefälle vor, in Schweden werden Inzidenzen von rund 90 Erkrankten / 100 000 Männern, in Spanien ca. 35 / 100 000 Männern angegeben. Die höchsten Inzidenzraten liegen in den USA vor, wo über 120 / 100 000 Männern erkrankt sind, bei Afroamerikanern liegt die Erkrankungsrate bei 185 / 100 000 Männern (Haas et al., 2008).

In Deutschland und anderen westlichen Industrienationen ist das PCa das häufigste Malignom bei Männern (Felay et al., 2013). Die Inzidenz hat in den letzten beiden Jahrzehnten deutlich zugenommen, die Zahl der Neuerkrankungen wurde seit 2016 auf über 70.000 geschätzt (Robert-Koch-Institut, 2015). Dies lässt sich auf die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung zurückführen, da das Risiko an PCa zu erkranken im Alter steigt und das Erkrankungsalter im Median bei 70 Jahren liegt (Reynard et al., 2006). Andererseits führt die Verwendung von Früherkennungsmethoden wie der

Bestimmung des Prostataspezifisches Antigens (PSA) zu steigenden Inzidenzzahlen, insbesondere in früheren Stadien wird PCa häufiger diagnostiziert.

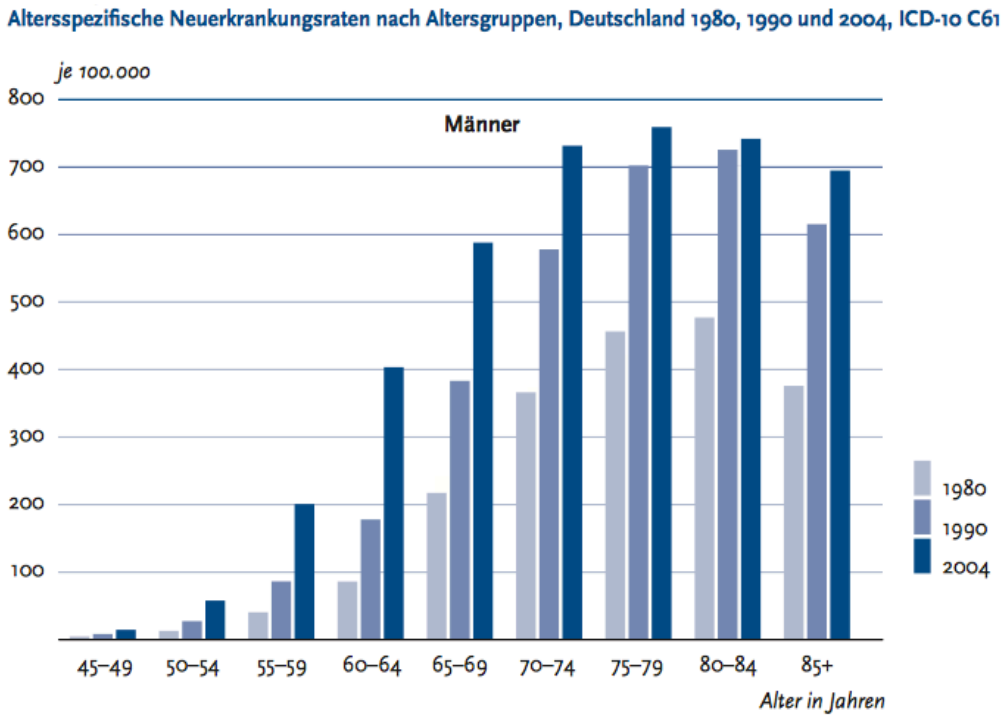

Abbildung 1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Altersgruppen, Deutschland 1980, 1990 und 2004 (Bertz et al., 2010)

Die Prävalenz des PCa, also die Häufigkeit der in der Bevölkerung an PCa erkrankten Männer, hat zwischen 1990 und 2004 um 165 % zugenommen. Im Jahr 2004 waren 326 000 Männer an PCa erkrankt, was 0,8 % der männlichen Bevölkerung und 5 % der Männer über 70 Jahren entsprach. Dieser Anstieg der Prävalenz lässt sich folglich auf die demographische Entwicklung, den Anstieg der Inzidenz und bessere Lebensaussichten nach der Diagnose des PCa zurückführen (Bertz et al., 2010).

Im Vergleich zur Inzidenz ist die tumorspezifische Mortalität seit den 1990er Jahren rückläufig. Bei den bei Männern zum Tode führenden malignen Erkrankungen liegt das PCa mit ca. 10 % an dritter Stelle hinter Lungen- und Darmkrebs, in Betrachtung aller Erkrankungen an siebter Stelle. In Deutschland versterben jährlich über 12 000 Männer

an PCa (Kaatsch et al., 2013). Dies lässt sich auf die Früherkennung und die verbesserten Therapiemöglichkeiten zurückführen.

Prozentuale Veränderung der Prävalenzen und der Bevölkerungszahlen nach Altersgruppen in Deutschland zwischen 1990 und 2004, ICD-10 C61

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz	2-Jahres-Prävalenz	3-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz	Bevölkerung
Männer						
0–59	+119 %	+125 %	+130 %	+138 %	+147 %	–2 %
60–69	+178 %	+193 %	+209 %	+239 %	+274 %	+45 %
70–79	+93 %	+107 %	+119 %	+140 %	+170 %	+61 %
80+	+24 %	+30 %	+37 %	+50 %	+59 %	+16 %
Gesamt	**+111 %**	**+122 %**	**+132 %**	**+149 %**	**+164 %**	**+5 %**

Abbildung 2: Prozentuale Veränderung der Prävalenzen und der Bevölkerungszahlen nach Altersgruppen in Deutschland zwischen 1990 und 2004 (Bertz et al., 2010)

1.3 Ätiologie

Die Ätiologie des PCa ist noch immer ungeklärt. Der Entstehungsmechanismus scheint komplex, es wird eine multifaktorielle Genese diskutiert. Bislang konnten einige Risikofaktoren identifiziert werden. Da meist ältere Männer an PCa erkranken, gilt das Alter als größter Risikofaktor. Über 60 % der PCa werden bei Männern über 65 Jahren diagnostiziert, in den USA liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 67 Jahren. Selten erkranken Männer, die jünger als 40 Jahre alt sind (American Cancer Society, 2014).

Auffällig ist die familiäre Häufung der Erkrankung. Es konnte gezeigt werden, dass Männer ein um das 2- bis 3fach erhöhtes Erkrankungsrisiko haben, deren Verwandte ersten Grades wie Vater, Bruder oder Sohn an PCa erkrankt waren (Stanford und Ostrander, 2001). Familiäre Prädisposition ist in 5 bis 10 % für ein PCa verantwortlich. Einigen Genen und Genvarianten konnte ein Zusammenhang mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko nachgewiesen werden. Dazu zählen SNPs (Eeles et al., 2013) sowie Mutationen der Gene BRCA1 und BRCA2, die bei Frauen das Risiko an Mamma- und

Ovarialkarzinom zu erkranken, erhöhen (Brawley, 2012).
Auch die ethnische Herkunft gilt als Risikofaktor. Die höchste Inzidenz an PCa wird bei Afroamerikanern beobachtet, im Vergleich zu ihnen ist sie bei Chinesen in Shanghai um ein 60faches geringer (Hsing et al., 2000). Die hohe internationale Variabilität ist nicht nur durch die unterschiedliche Erkennung des PCa mittels der angewandten Screening-Verfahren zu erklären, da in Autopsien nachgewiesen werden konnte, dass beispielsweise bei japanischen Männer die Inzidenzrate deutlich niedriger ist als bei amerikanischen (Shimizu et al., 1991). Mehrere Migrantenstudien über asiatische Einwanderer in den USA haben gezeigt, dass deren Inzidenzraten nach der Immigration anstiegen, was auf einen Zusammenhang zwischen der ethnischen Herkunft, aber auch zwischen Umwelteinflüssen, Ernährung und sozioökonomischen Faktoren und einem gesteigerten Erkrankungsrisiko schließen lässt (Cook et al., 1999, Yu et al., 1991).
Da die Prostata dem Einfluss von Hormonen und Wachstumsfaktoren unterliegt, wird auch ein hormoneller Einfluss vor allem durch Androgene auf die Ätiologie des PCa diskutiert. Dem Sexualhormon Testosteron wird eine Promotorfunktion für das Wachstum von Tumorzellen nachgesagt (Weischenfeldt et al., 2013). Vor der Pubertät kastrierte Eunuchen entwickeln kein Prostatakarzinom. Studien konnten dazu bisher nur widersprüchliche Ergebnisse aufzeigen (Nomura and Kolonel, 1991; Andersson et al., 1993; Shaneyfelt et al., 2000).
Als weitere potenzielle Risikofaktoren werden Ernährungs- und Lebensgewohnheiten diskutiert. Ein hoher Body-Mass-Index sowie übersteigerte Kalorienzufuhr können die Karzinogenese beeinflussen: Patienten mit Adipositas haben ein erhöhtes Risiko für High-grade-Tumore und erhöhte Rezidivraten, besonders nach einer operativen Therapie mittels RP (Amling et al., 2004, Freedland et al., 2004). „Rotes“ Fleisch und die bei dessen Zubereitung entstehenden Substanzen wie die heterozyklischen Amine sind mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert (Le Marchand et al., 1994; Nagao, 1999).
Den in Soja enthaltenen Phytoöstrogenen und dem Lycopen in Tomaten wird eine protektive Wirkung zugesprochen (Ozasa et al., 2004, Etminan et al., 2004).
Außerdem können Nikotinabusus, große Körpergröße sowie Calcium und Alpha-Linolen-Säure das Risiko an PCa zu erkranken, signifikant erhöhen. Eine höhere physische Aktivität ist mit einem geringeren Erkrankungsrisiko assoziiert. (Giovannucci

et al., 2007).
Darüber hinaus werden Zusammenhänge mit sexuell übertragbaren Krankheiten (Hayes et al., 2000), lokalen Entzündungen der Prostata (Dennis und Dawson, 2002) und einem Leben in ländlichen Gebieten (Baldwin et al., 2013) diskutiert.

1.4 Anatomie und Funktion der Prostata

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist ein drüsiges, kastaniengroßes Organ des männlichen Reproduktionstrakts. Umhüllt von der Capsula prostatica, einer fibromuskulären Kapsel, liegt sie extraperitoneal in der Beckenhöhle. Mit ihrer Basis liegt sie unmittelbar kaudal der Harnblase. Nach ventral wird sie durch die Symphysis pubica begrenzt, nach dorsal durch das Rektum, getrennt von der bindegewebigen Fascia rectopubica (Denonvillier'sche Faszie). Kaudalwärts liegt sie mit ihrem Apex dem Musculus levator ani des Diaphragma pelvis und dem Musculus transversus perinei auf (Schünke et al., 2010).
Durch den dorsalen Anteil der Prostata ziehen die Ductus ejaculatorii, die auf dem Colliculus seminalis in der Pars prostatica urethrae münden. Sie werden durch die Ductus deferentes und die Ductus excretorii der Glandulae vesiculosae gebildet.
Die arterielle Blutversorgung findet über die Rami prostatici der Aa. vesicales inferiores und die Aa. rectales mediae aus den Aa. iliacae internae statt. Die venöse Drainage erfolgt über ein periprostatisches Venengeflecht, den Plexus Santorini. Über die Vv. vesicales fließt das venöse Blut in die Vv. iliacae internae ab. Die Lymphabflusswege führen hauptsächlich über regionäre Lymphknotengruppen entlang der Iliakalgefäße letztlich in lumbale Knoten um Aorta abdominalis und V. cava inferior. Die vegetative Innervation erfolgt über den Plexus prostaticus, der aus dem Plexus hypogastricus inferior abzweigt. Die daraus entspringenden, feinen Nervenfasern sind für die Steuerung der Erektion notwendig, von ihnen hängt die Potenz ab (Schünke et al., 2005).
Die ausgereifte Prostata besteht aus verzweigten tubuloalveolären Drüsen, die in ein Stroma aus Fibrozyten und glatten Muskelzellen eingebettet sind (Epstein, 1994). Die Ausführungsgänge münden in das Lumen der Urethra. Die Drüsen produzieren ein

farbloses, leicht saures Sekret, das zu 20 % neben dem Sekret der Samenbläschen zur Bildung des Spermas bei der Ejakulation beiträgt. Es enthält unter anderem Zink, Phospholipide, Spermine und Phosphatasen sowie das als Tumormarker verwendete PSA (Hautmann et al., 2010).

Nach einem Konzept von McNeal lässt sich die Prostata anatomisch in mehrere Zonen aufteilen. Der an die rektale Seite angrenzenden peripheren Zone werden ca. 70 % der Organmasse zugeordnet. Sie enthält über vierzig tubuloalveoläre Drüsen und ist mit über 90 % der häufigste Ort für die Entstehung eines PCa. Die zentrale Zone umfasst 25 % der Prostata und enthält die Ductus ejaculatorii. Die Transitionalzone liegt seitlich der Urethra und enthält einen Übergang von drüsenfreiem zu drüsenreichem Gewebe. In ihr entstehen 10 % der Prostatakarzinome (Hautmann und Graefen, 2010). Die Transitionalzone gilt vor allem als Entstehungsort der benignen prostatischen Hyperplasie. Die anteriore fibromuskuläre Zone ist nahezu drüsenfrei und erstreckt sich vom Sphincter internus am Blasenhals bis zum am Apex der Prostata gelegenen Sphincter externus (McNeal, 1981, McNeal, 1988).

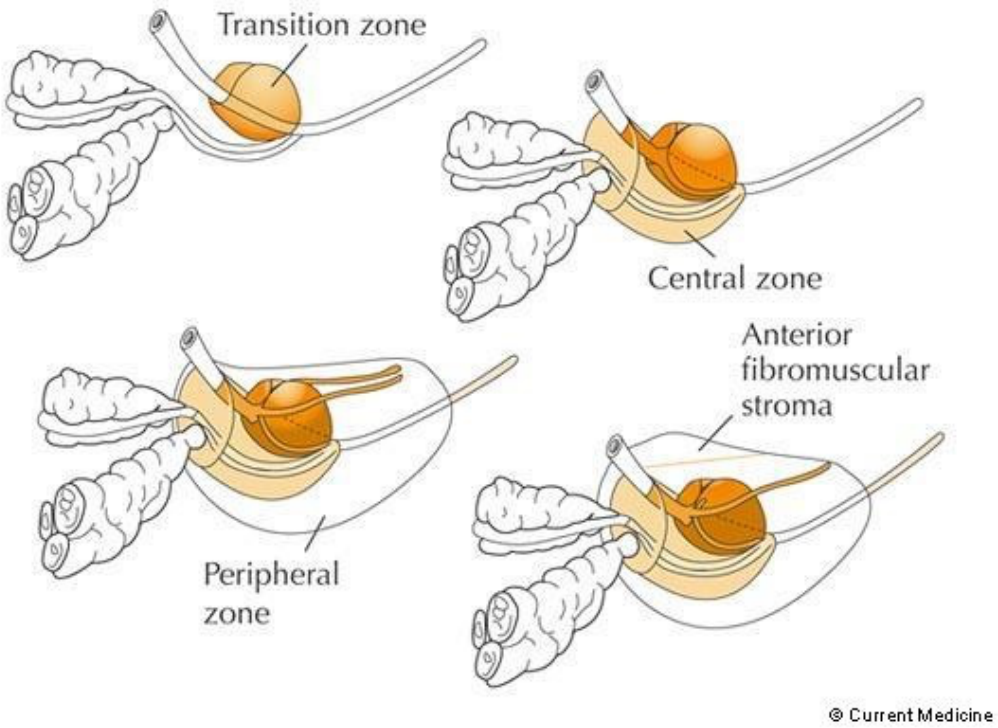

Abbildung 3: Vereinfachte 4-Zonen Anatomie der Prostata nach McNeal (McNeal, 1981)

1.5 Pathologie des Prostatakarzinoms

Beim PCa werden nach Mostofi folgende Manifestationsstadien unterschieden:

1. Das manifeste Karzinom ist histologisch gesichert und klinisch diagnostizierbar.
2. Beim inzidenten Karzinom handelt es sich um einen histologischen Zufallsbefund im Rahmen einer Untersuchung unter anderer Fragestellung.
3. Das okkulte Karzinom manifestiert sich zunächst in einer Metastase, der Primärtumor ist klinisch unentdeckt.
4. Das latente Karzinom wird erst bei einer Autopsie entdeckt und hat zu Lebzeiten zu keiner klinischen Symptomatik geführt (Mostofi et al, 1992).

Bei über 98% der PCa handelt es sich um Adenokarzinome, in wenigen Fällen treten Übergangs- oder Plattenepithelkarzinome auf.
In der Pathologie beurteilt man den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes durch den Grad der Abweichung vom normalen Gewebebild. Dies wird als Grading bezeichnet. Das Grading liefert Aufschluss über Therapie und Prognose einer Tumorerkrankung.

1.5.1 Histologisches Grading nach Gleason

Zur histologischen Einteilung wird hauptsächlich die international verbreitete Einteilung nach Gleason verwendet (Gleason, 1992). Hierbei werden die verschiedenen Wachstumsmuster des Adenokarzinoms berücksichtigt, die sich in ihrem Differenzierungsgrad unterscheiden. Die beiden ausgedehntesten Wachstumsmuster, die im histologischen Präparat nachgewiesen werden, werden mit einem Punkterang zwischen 1 und 5 bewertet. Aus diesen beiden Mustern wird der sogenannte Gleason Score addiert. So entstehen Gleason Scores von 2 (1 + 1) bis 10 (5 + 5), wobei ein Karzinom umso besser differenziert ist, je niedriger die Summe ist (Epstein et al., 2006).
Der Gleason Score korreliert mit der klinischen Prognose, es wird zwischen niedrigmalignen Karzinomen mit einem Gleason Score von bis 2 bis 6 gegenüber hochmalignen Karzinomen mit der Summe 7 bis 10 unterschieden (Epstein, 1996).
Seit der Einführung von Gleason in 1966 ist das Grading mehrfach modifiziert worden.

Die quantitative (prozentuale) Berücksichtigung des Gleason 4- und 5- Musters (quantitativer Gleason und IQ-Gleason) zeigt eine bessere prognostische Aussagekraft des Gleason Gradings (Sauter et al., 2016, Sauter et al., 2017).

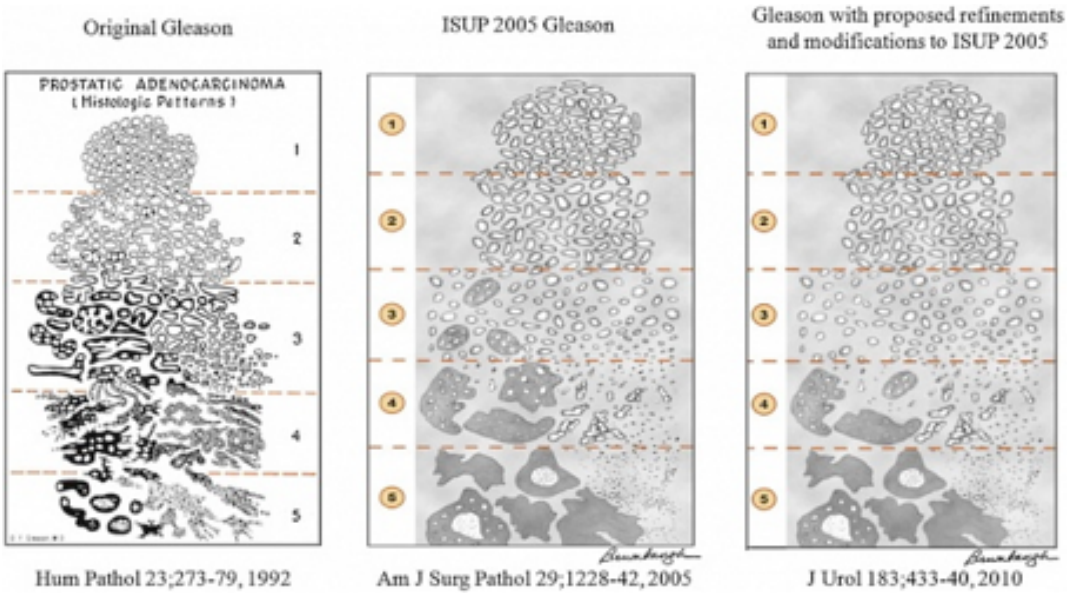

Abbildung 4: Schema der Gleason Einteilung und ihrer Modifizierungen. Die wichtigsten Änderungen fanden in Grad 3 und 4 statt. Im aktuell verwendeten System befinden sich alle cribriformen Drüsen im Grad 4.

1.5.2 Staging des Prostatakarzinoms

Dem Staging liegt die Stadieneinteilung gemäß der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) zugrunde, die die Ausdehnung des Prostatatumors beschreibt. Zusätzlich werden Befall von Lymphknoten und Metastasierung in andere Organe berücksichtigt (Sobin et al., 2009). Das Staging des PCa ist in Tabelle 1 dargestellt.

Die Stadien T1-2 N0 M0 gelten als lokal begrenzte Tumorerkrankung, T3-4 N0 M0 als lokal fortgeschritten. Die Stadien N1 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes oder metastasiertes PCa bezeichnet.

Beim lokal begrenzten PCa können Risikogruppen bezüglich der Entwicklung von Rezidiven gebildet werden. Ein niedriges Risiko (Low Risk-Patienten) liegt bei einem

PSA-Wert von ≤ 10 ng/ml und einem Gleason Score von 6 und einer cT-Kategorie < 2a vor. Ein PSA-Wert von 10 - 20 ng/ml oder ein Gleason Score von 7 oder eine cT-Kategorie 2b bedeutet ein mittleres Risiko. Ein hohes Risiko (High Risk-Patienten) betrifft Patienten mit einem PSA-Wert über 20 ng/ml oder einem Gleason Score ≥ 8 oder einer cT-Kategorie 2c (D'Amico et al., 1998). Das Präfix c im TNM-Klassifikationssystem steht für das klinische Stadium.

T - Primärtumor

TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0: Kein Anhalt für Primärtumor

T1: Klinisch inapparenter Tumor, der weder palpabel noch durch bildgebende Verfahren nachweisbar ist

- **T1a:** Inzidenteller Tumor: histologisch in 5% oder weniger des Resektionsgewebes nachweisbar
- **T1b**: Inzidenteller Tumor: histologisch in mehr als 5% des Resektionsgewebes nachweisbar (incidental carcinoma)
- **T1c:** Tumor durch Nadelbiopsien diagnostiziert (z.B. aufgrund eines erhöhten PSA-Werts)

T2: Tumor auf die Prostata begrenzt

- **T2a**: Tumorbefall auf einen Seitenlappen beschränkt (< 50%)
- **T2b**: Tumorbefall auf einen Seitenlappen beschränkt (> 50%)
- **T2c**: Tumorbefall in beiden Lappen

T3: Tumor überschreitet die Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe

- **T3a:** Einseitiger oder beidseitiger Kapseldurchbruch (eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses)
- **T3b:** Tumor infiltriert Samenblase(n)

T4: Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen als Samenblasen: Harnblasenhals, Sphinkter externus, Rektum, Beckenbodenmuskulatur oder laterale Beckenwand

N - Regionäre Lymphknoten

NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1: Regionäre Lymphknotenmetastasen
M - Fernmetastasen
M0: Keine Fernmetastasen
M1: Fernmetastasen
- **M1a:** Extraregionärer Befall von Lymphknoten
- **M1b:** Knochenmetastasen
- **M1c:** Andere Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC 2010

1.5.3 Metastasierung

Die erste Station der lymphogenen Metastasierung sind die Lymphknoten in der Fossa obturatoria und entlang der Iliakalgefäße. Als nächstes können die präsakralen und inguinalen und im Verlauf die paraaortalen Lymphknoten betroffen sein. Dann erst kann eine Streuung ins mediastianale und supraklavikuläre Lymphsystem folgen.

Die hämatogene Streuung erfolgt vorzugsweise in das Skelettsystem, wo am häufigsten die Lenden- und Brustwirbelsäule, der Femur, Humerus und Schädel und das Sternum betroffen sind (Hautmann und Graefen, 2010). Bei 90 % der Patienten mit einem metastasierten PCa sind unter anderem osteoblastische Metastasen in den Knochen zu finden, bei 86 % der Patienten ausschließlich dort, sodass das Skelettsystem als am häufigsten von Metastasen befallenes Gewebe gilt (Hess et al., 2006). Dass PCa vorwiegend in Knochen metastasiert, lässt sich zumindest teilweise darin begründen, dass der Knochen ein fruchtbares Umfeld für Wachstum und die aggressive Entwicklung von Tumorzellen bietet. Diese Hypothese vom „Samen und der Erde“ wurde erstmals 1889 von Paget erstellt (Paget, 1889).

Knochenmetastasen können zu pathologischen Frakturen, Kompression des Spinalkanals, Hyperkalzämie und stärksten Schmerzen führen. Sie sind mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert (Norgaard et al., 2010).

1.6 Diagnostik

1.6.1 Früherkennung und Screeningverfahren

Screening wird von der Union Internationale Contre le Cancer als routinemäßige, periodische Untersuchung breiter, symptomloser Bevölkerungsschichten definiert, also eine systematische Untersuchung großer Bevölkerungsgruppen wie z.B. aller Männer über 45 Jahre, die bisher keine Symptome haben, und deshalb beschwerdefrei sind (UICC, 1982). Das Grundprinzip eines präventiven Screeningverfahrens ist es möglichst frühzeitig das Vorliegen einer Erkrankung oder ihrer Risikofaktoren zu erkennen und weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Es gilt also einen Tumor so früh wie möglich zu diagnostizieren, um letztendlich die Mortalität zu senken.
Das lokal begrenzte PCa verläuft häufig beschwerdefrei und somit unbemerkt. Meist treten Symptome wie Schmerzen oder Makrohämaturie in fortgeschrittenen Tumorstadien auf. Das Ziel ist folglich die frühzeitige Diagnose eines PCa im noch lokal begrenzten Stadium bei Männern mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016). Hierbei werden aber auch viele Prostatatumore entdeckt, die aufgrund des langen Verlaufs nie symptomatisch geworden wären. Es besteht also die Gefahr einer sogenannten Überbehandlung durch unnötige Diagnostik und Therapien mitsamt ihren Nebenwirkungen.
Seit 1971 ist die gesetzliche Krebsvorsorge im Sozialgesetzbuch V verankert. Die digital rektale Untersuchung (DRU) galt für viele Jahre als Screeningverfahren der Wahl und gehört in Deutschland neben Anamnese, Inspektion und Palpation der äußeren Geschlechtsorgane sowie der Lymphknoten und einem Beratungsgespräch zur jährlichen gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung bei Männern ab dem 45. Lebensjahr (Bundesministerium für Gesundheit, 2014). Bei einer positiven Familienanamnese, also bei an PCa erkrankten Verwandten ersten oder zweiten Grades, wird die Vorsorge bereits ab dem 40. Lebensjahr empfohlen.
Die Bestimmung des PSA-Wertes im Serum gehört nicht zu dieser gesetzlich geregelten Vorsorgeuntersuchung, sie wird allerdings in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016). Der ermittelte PSA-Wert

hat allerdings nur Aussagekraft über das Risiko einer Erkrankung, nicht über eine Diagnose.

1.6.2 Digital rektale Untersuchung

Die digital rektale Untersuchung gilt noch immer als grundlegendes und kostengünstiges Verfahren zur Diagnostik eines PCa. Von rektal wird die Prostata mit dem Finger durch den Enddarm getastet und dabei Größe, Konsistenz und Druckschmerzhaftigkeit beurteilt. Außerdem wird die Prostataoberfläche nach Knoten und Unregelmäßigkeiten abgetastet. Auffälligkeiten sprechen für einen positiven Tastbefund. Tumoren sind häufig erst ab einem Tumorvolumen von 0,2 ml zu ertasten. Haben sie diese Größe erreicht, sind sie meist bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Maximal 10 bis 15 Prozent der Tumoren, die mit einem PSA-Wert unter 4,0 mg/dl einhergehen, werden bei einer DRU entdeckt (Luboldt und Rübben, 2000). Die Spezifität der Tastuntersuchung liegt bei 90 %, die Sensitivität nur bei 40 %. Allerdings korrelieren Sensitivität und PSA-Wert, was bedeutet, dass ein hoher PSA-Wert häufiger zu einem positiven Tastbefund führt. Wird nur die Tastuntersuchung durchgeführt, wird nur bei 1 bis 2 % der Männer über 50 Jahren ein PCa diagnostiziert, von dem die Hälfte bereits nicht mehr in einem organbegrenzten Stadium einzustufen sind. Da nicht jedes PCa zu einem Anstieg des PSA führt, sollte die DRU in jedem Fall durchgeführt werden (Hautmann und Graefen, 2010).
Bei einem karzinomverdächtigen Ergebnis in der DRU sollte eine Prostatastanzbiopsie durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

1.6.3 Prostataspezifisches Antigen

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) empfiehlt zusätzlich zur DRU die laborchemische Bestimmung des PSA-Werts, der sich im venösen Blut nachweisen lässt. Das PSA ist eine von der Prostata produzierte Serinprotease, die zur Verflüssigung des Samens beiträgt. Dieser Wert ist spezifisch für die Prostata, sodass

eine Erhöhung lediglich auf eine mit ihr assoziierte Erkrankung zurückzuführen ist. Die Höhe des Werts korreliert mit dem Tumorvolumen. Die Messung des PSA wurde 1987 in den USA zur Evaluation von Therapiemaßnahmen eingeführt und verbreitete sich schnell als Screening-Verfahren. Seitdem ist die Inzidenz des PCa deutlich angestiegen und die Mortalität gesunken.

Sowohl über die Vorteile und Risiken als auch über die optimale Strategie dieser Untersuchung herrschen noch Unsicherheiten (Barry, 2009). Die kontroverse Diskussion liegt darin begründet, dass es weiterhin fraglich ist, ob durch das Screening die Mortalität und Morbidität der Erkrankung tatsächlich signifikant gesenkt wird. Zusätzlich muss bei der Diagnose eines Tumors im Frühstadium über eine geeignete Therapie entschieden werden. Sowohl eine Übertherapie und ihre Risiken als auch zu große Zurückhaltung können zu einem Dilemma führen und stellen für den Patienten unter Umständen eine große psychische Belastung dar.

Bei der Bewertung des PSA ist zu beachten, dass es sich um einen gewebespezifischen Marker handelt, der auch bei nicht malignen Erkrankungen der Prostata wie einer benignen Hyperplasie (BPH) oder einer Prostatitis oder nach Manipulation z.B. nach einer Katheterisierung oder DRU, aber auch durch Faktoren wie Alter oder Medikamenteneinnahme erhöht sein kann.

Zur weiteren Differenzierung werden nicht nur die Höhe des PSA, sondern auch Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velosity), Dichte (PSA-Density) und Quotient des freien, ungebundenen PSA zum Gesamt-PSA beurteilt (Hautmann und Graefen, 2010).

Ab einem PSA von mindestens 4,0 ng/dl in einer erstmaligen Früherkennungsuntersuchung ist derzeit die Indikation zur Prostatastanzbiopsie gegeben (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016). Bei jüngeren Patienten kann die Indikation individuell auch bei niedrigeren Werten gestellt werden. Vor der ersten PSA-Untersuchung ist der Patient unbedingt über weitere Folgen wie Prostatabiopsien und Therapien aufzuklären. Zusätzlich muss auch bedacht werden, dass bei 20 % aller diagnostizierten PCa keine PSA-Erhöhung nachgewiesen werden konnte (Hautmann und Grafen, 2010).

Der PSA-Wert wird auch zur Verlaufskontrolle verwendet. Ein erneuter Anstieg nach einer durchgeführten Primärtherapie wie die RP lässt auf einen Residualtumor, ein lokales Rezidiv oder eine Metastasierung schließen. Für diese Arbeit wurde ein PSA

über 0,2 ng/ml als Biochemisches Rezidiv definiert.

1.6.4 Transrektaler Ultraschall

Der transrektale Ultraschall (TRUS) dient als ergänzende, diagnostische Untersuchung beim PCa. Mit einem rektal eingeführten Ultraschallkopf kann die Prostata in unterschiedlichen Ebenen in ihrer Größe und Dichte ohne Strahlenbelastung für den Patienten beurteilt werden. Charakteristisch für ein Malignom in der Prostata sind hypoechogene Areale, 25 % der Prostatakarzinome stellen sich allerdings auch iso- oder gar hyperechogen dar (Ellis et al., 1994).
Jedoch bieten auch andere Veränderungen der Prostata wie z.B. die BPH oder eine Prostatitis, ein echoarmes Bild, sodass der TRUS nicht sehr spezifisch ist. (Hautmann und Graefen, 2010). Echoarme, inhomogene Bereiche in den Randbereichen der Prostata gelten als tumorsuspekte Areale. Der TRUS ist der DRU in der Sensitivität überlegen, jedoch haben DRU und die Bestimmung des PSA-Werts gemeinsam eine höhere Sensitivität. Da der TRUS allein eine geringe Sensitivität und Spezifität aufweist, wird er vor allem zur Steuerung der randomisierten Prostatastanzbiopsien und der Brachytherapie eingesetzt. Unter der Verwendung von Kontrastmittel und speziellen Computerprogrammen kann im kontrastmittelverstärkten Ultraschall eine bessere Darstellung erfolgen. Areale, welche sich schneller mit Kontrastmittel anreichern als ihre Umgebung und eine vermehrte Gefäßdichte aufweisen, werden dabei als malignomverdächtig eingestuft (Mitterberger et al., 2007).
Weitere die Sensitivität des TRUS verbessernde Methoden sind die Elastographie sowie Doppler-Sonographie.

1.6.5 Prostatastanzbiopsie

Die Sicherung der Diagnose bietet einzig die Prostatastanzbiopsie, mit der Gewebeproben entnommen und histologisch aufgearbeitet und untersucht werden. Im Rahmen der Früherkennung empfiehlt die DGU eine Biopsie, wenn eine altersadjustierte

Erhöhung des PSA Wertes, ein suspekter Befund in der DRU oder ein auffälliger Anstieg des PSA vorliegen.
Die transrektale Stanzbiospie sollte sonographisch gesteuert und unter Antibiotikumprophylaxe durchgeführt werden. Zehn bis zwölf Gewebezylinder werden nach bestimmten Schemata entnommen. Pro Seite sollten fünf bis sechs Proben aus Apex, Mitte und Basis entnommen werden. Tumorsuspekte Areale werden zusätzlich biopsiert (Eichler et al., 2006).
Nach der pathologischen Untersuchung kann somit über Größe, Lokalisation, Gleason Grad und mögliche Infiltration von Venen, Lymphsystem oder Perineuralscheiden Aufschluss gegeben werden.
Bei erhöhtem klinischen Verdacht auf ein PCa und negativer Prostatastanzbiopsie sollte nach mehreren Wochen eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden.

1.6.6 Bildgebende Verfahren

Weitere bildgebende Verfahren werden vor allem zum präoperativen Staging beim neu diagnostizierten PCa verwendet. Nach einer positiven Stanzbiopsie sollte die Tumorausdehnung möglichst genau ermittelt werden, da sich die Therapien des lokal begrenzten vom bereits fortgeschrittenen und metastasierten PCa unterscheiden.
Die Knochenszintigraphie wird als Standardverfahren zur Evaluation einer Metastasierung in die Knochen eingesetzt. Von der DGU wird sie für Patienten mit histologisch gesichertem PCa sowie einem PSA > 10 ng/dl oder einem Gleason Score >8 oder einer T-Kategorie von cT3/4 und für klinisch auffällige Patienten mit Knochenschmerzen oder einer erhöhten Alkalischen Phosphatase im Serum empfohlen. Sensitivität und Spezifität liegen bei 70 % und 57 % (Even-Sapir et al., 2006). Verdächtige Befunde werden anschließend mittels Computertomographie (CT), MRT oder gezieltem, konventionellem Röntgen abgeklärt.
Mit einer MRT lassen sich bereits lokal fortgeschrittenes Tumorwachstum oder eine Metastasierung von Lymphknoten oder Knochen nachweisen. Die Bildgebung kann mit einer Endorektalspule, die die Auflösung im Bereich der Prostata erhöht, verbessert werden.

Mit der CT ist ein PCa nicht ausreichend kontrastiert darstellbar, sodass sie für die Diagnostik des Tumorstadiums keine Rolle spielt.
Außerdem sollten eine Sonographie der Nieren und ein intravenöses Urogramm durchgeführt werden, um eine Harnleiterobstruktion durch ein lokalinvasives PCa auszuschließen (Graefen und Hautmann, 2010).

1.7 Therapie des Prostatakarzinoms

Den an PCa erkrankten Männern bietet sich ein großes Angebot aus verschiedenen Therapiemöglichkeiten. Die in der vorangegangenen Diagnostik erwiesenen Befundkonstellationen dienen als Entscheidungsgrundlage für die richtige Therapie.
Die Therapieoptionen unterscheiden sich in ihren Risiken und möglichen Nebenwirkungen. Generell gilt, dass der Patient über die möglichen therapeutischen Verfahren und ihre Konsequenzen informiert werden sollte.

1.7.1 Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Ist der Tumor auf die Prostata beschränkt, sind verschiedene Behandlungsstrategien möglich. In den Leitlinien der DGU wird eine zeitnahe, lokale Therapie mit kurativer Intention empfohlen. Die RP gilt hier als Standardverfahren. Es wird auch die Strategie des abwartenden Vorgehens genannt, die sog. Active Surveillance. Für dieses Verfahren sind Patienten mit einer Lebenserwartung von über zehn Jahren geeignet, die folgende Kriterien eines Niedrigrisikoprofils nach D'Amico erfüllen:

- PCa im Stadium cT1c bis cT2a
- niedriger PSA-Wert (<10 ng/ml)
- Gleason Score ≤6 (D'Amico 1998).

Außerdem soll ein Tumornachweis in ≤ 3 Stanzen zu finden sein, wobei der Tumorgehalt in einer Stanze < 50 % liegen sollte (Epstein, 1998). Die aktive Therapie soll unter genauer Beobachtung des Patienten erfolgen. Es werden regelmäßige DRU, PSA-Kontrollen und Rebiopsien durchgeführt. Ändert sich die Tumorbiologie oder der

Wunsch des Patienten, folgt ein aktives Behandlungsverfahren (Parker, 2004).
Davon abzugrenzen ist die palliative Strategie des Watchful Waiting. Sie kann bei Patienten mit höheren Komorbiditäten angewendet werden, deren Lebenserwartung unter zehn Jahren liegt. Sie werden erst bei einem symptomatischen Fortschreiten der Erkrankung palliativ behandelt (Parker, 2004).
Als Alternativen zum operativen Verfahren bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil kommen verschiedene strahlentherapeutische Verfahren zur Anwendung. Dies ist zum einen die perkutane Strahlentherapie, bei der mit Hilfe eines dreidimensionalen Bilds der Prostata die Strahlenfelder exakt berechnet werden können. Die Strahlendosis beträgt mindestens 74 Gray. Zum anderen wird bei der interstitiellen Strahlentherapie ein Strahler in den Tumor selbst eingebracht, sodass das umgebende Gewebe geschont wird (Brachytherapie).
Bei der Low-Dose-Brachytherapie werden wenige Millimeter große, radioaktive Strahler („Seeds“) transperineal permanent in die Prostata implantiert, wo sie lebenslang verbleiben und kontinuierlich Strahlung abgeben. Die High-Dose-Brachytherapie ist eine effektive Methode zur Dosiseskalation, die in der Regel mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert wird. Im Sinne einer Afterloadingtechnik werden transperineal temporäre Strahlenquellen eingebracht. Es konnte gezeigt werden, dass die Dosiseskalation zu einer Steigerung des tumorfreien Überlebens führt und die Lokalrezidivrate gesenkt werden kann (Kuban et al., 2008).
Als häufige Nebenwirkungen der strahlentherapeutischen Verfahren treten akute und chronische Entzündungen in Blase und Rektum auf, aber auch Inkontinenz und Impotenz.
Weitere alternative Verfahren wie die Kryotherapie, der Hoch intensivierte fokussierte Ultraschall oder die photodynamische Therapie werden in den S3-Leitlinien aufgrund der mangelnden Datenlage nicht empfohlen.

1.7.1.1 Radikale Prostatektomie

Als primär kurative Therapieoption beim lokal begrenzten PCa gilt die RP. Sie ist die häufigste Therapie eines neu diagnostizierten PCa und gilt als Standardverfahren der

operativen Therapie. Beim lokal begrenzten PCa konnte ihre Überlegenheit zum beobachtenden Abwarten hinsichtlich der Mortalität gezeigt werden (Bill-Axelson et al., 2004).

Die RP sollte bei Männern mit einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren durchgeführt werden. Neben dem offenen retropubischen und dem perianalen Zugangsweg werden Prostatektomien vermehrt auch laparoskopisch und Roboter-assistiert durchgeführt (Haese et al., 2013). Außer einem geringeren Blutverlust und geringeren Transfusionsraten bei Roboter-assistierten Operationen konnten bisher keine signifikanten Unterschiede bezüglich des onkologischen und funktionellen Outcomes zu den herkömmlichen Operationsweisen bewiesen werden (Ficarra et al., 2009).

Seit der ersten RP, die 1867 von Theodor Billroth in Wien über einen perianalen Zugangsweg durchgeführt wurde und der ersten retropubischen Prostatektomie durch Terence Millin im Jahr 1945, haben der technische Fortschritt und die neuen Operationsmethoden zu einer Verbesserung des onkologischen und funktionellen Outcomes geführt. 1991 wurde die minimal invasive Methodik der Abdominalchirugie von den Urologen übernommen und die erste laparoskopische RP durchgeführt. Seit 2001 wird überwiegend nach der laparoskopischen, Roboter-assistierten DaVinci-Methode operiert (Hatzinger et al., 2013).

Von allen Methoden wird die offene retropubische RP derzeit weltweit noch am häufigsten durchgeführt. Durch eine subumbilikale, mediane Unterbauchlaparatomie werden Prostata und Samenblasen (Prostatovesikulektomie) entfernt.

Neben den üblichen Risiken eines operativen Eingriffs sind die beiden größten Nebenwirkungen die Schädigung der Gefäßnervenbündel, die lateral entlang der Prostata verlaufen und die Nn. erigentes enthalten, und des Beckenboden- und Harnröhrensphinkter-Komplexes, die zum Verlust der Erektionsfähigkeit und zur Harninkontinenz führen können. Grundsätzlich ist eine nervschonende Operation möglich und der Erhalt von Potenz und Kontinenz sollte ein Ziel der RP sein. Die Schonung der Nerven ist jedoch vom Risiko geprägt für einen maximalen Erhalt der Lebensqualität Tumorzellen im Gewebe zu hinterlassen. Ein sog. positiver Resektionsrand beeinflusst das onkologische Outcome negativ. Ist der Resektionsrand negativ, sollte eine nerverhaltende Operation angestrebt werden (Palisaar et al., 2005). Im Rahmen dieser Arbeit wird die NeuroSAFE-Technik erläutert, die bereits während der

Operation eine histologische Begutachtung des Gewebes ermöglicht, um so ein bestmögliches onkologisches und funktionelles Ergebnis zu erreichen (Schlomm et al., 2012).

Abbildung 5: Prostatektomiepräparat mit Schnellschnittuntersuchung nach NeuroSAFE-Methode der linken Prostataseite (Schlomm et al., 2012).

1.7.2 Therapieoptionen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Beim lokal fortgeschrittenen PCa im Stadium T3-4 besteht ein hohes Risiko für ein Tumorrezidiv nach primärer lokaler Therapie, sodass häufig ein sog. Multimodales Therapiekonzept mit Kombination von lokaler (Operation, Bestrahlung) und systemischer Therapie (Hormontherapie) notwendig ist. Neben der operativen Prostataentfernung mit Lymphadenektomie sind Strahlentherapeutische Verfahren wie

die High-Dose-Brachytherapie (in Kombination mit einer perkutanen Aufsättigung) oder reine perkutane Strahlentherapie als lokale und die Testosteronsubstitution als systemische (neo-adjuvante oder adjuvante) Therapie der Standard. Alle drei Therapien können in der Sequenz aus Operation, adjuvanter Strahlentherapie und Hormontherapie oder primärer Strahlentherapie, salvage Prostatektomie und Hormontherapie kombiniert werden. Bei einer Lebenserwartung unter zehn Jahren bietet sich bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Watchful Waiting-Strategie an.
Anhand der aktuellen Literatur ist keine Priorisierung der Therapieoptionen möglich, sodass Arzt und Patient anhand der Nebenwirkungen wie z.B. den allgemeinen und spezifischen Operationsrisiken entscheiden müssen.

1.7.2.1 Radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie

Bei niedrigen PSA-Werten ≤ 10 ng/dl und geringem Gleason Score ist ein Befall der Lymphknoten eher unwahrscheinlich (Briganti et al., 2006). Im fortgeschrittenen Stadium steigt aber das Risiko für einen Lymphknotenbefall. Dieser ist mit einem deutlich schlechteren Krankheitsverlauf verbunden, sodass die RP mit einer simultanen Lymphadenektomie durchgeführt wird. Die empfohlene, extendierte Lymphadenektomie sollte sowohl die Lymphknotenstationen der Iliakalgefäße und der Fossa obturatoria als auch die präsakralen Lymphknoten umfassen.
Anhand des Lymphadenektomiepräparats lässt sich das genaue Tumorstadium und der Lymphknotenstatus bestimmen, sodass dies als Entscheidungsgrundlage über eine adjuvante Therapie genutzt werden kann. Beispielsweise kann mit postoperativer Strahlentherapie das Risiko eines Rezidivs gesenkt werden. (Bolla et al., 2006, Briganti et al., 2006)

1.7.3 Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

Der PSA-Wert soll nach kurativ intendierter Therapie in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Ein Anstieg deutet auf einen Residualtumor oder eine Metastasierung hin. Nach der RP gilt ein Anstieg ≥ 0,2 ng/ml und nach alleiniger Radiotherapie ein Anstieg ≥ 2 ng/ml über dem postinterventionellen PSA-Nadir (niedrigster gemessener Wert) als Biochemisches Rezidiv (BCR) (Amling et al., 2001, Roach et al., 2006).

Der Gleason Grad des Prostatektomiepräparats, die PSA-Verdopplungszeit und das Zeitintervall zwischen Operation und Rezidiv geben Anhalt, ob eher ein Lokalrezidiv oder eher ein systemischer Progress vorliegt, sodass über weitere Diagnostik wie z.B. MRT bei möglichem Lokalrezidiv oder eine Knochenszintigraphie bei einem PSA-Wert ≥ 10 ng/ml entschieden werden kann (Gomez et al., 2004).

Je nach Befundkonstellation kann über ein abwartendes Verhalten oder eine lokale Salvage-Strahlentherapie nachgedacht werden. Wurde initial eine Strahlentherapie durchgeführt, gibt es die Möglichkeit der Salvage-Prostatektomie, die aber mit einer höheren Rate an Inkontinenz und Anastomosenstrikturen verbunden sind (Stephenson et al., 2004).

Beim hormonnaiven, metastasierten PCa wird eine hormonablative Therapie oder eine kombinierte Hormon-Chemotherapie empfohlen. Eine Heilung durch diese Therapie ist nicht möglich. Da die meisten Prostatakarzinome hormonabhängige Karzinome sind, deren Wachstum durch Androgene stimuliert wird, reagieren sie auf Hormonentzug. Es wird durch eine Senkung des Testosteronspiegels im Blut (medikamentös oder durch chirurgische Kastration), durch eine Blockade der Androgenrezeptoren oder einer Kombination aus beidem in den hormonellen Regelkreis eingegriffen. Dieses Verfahren kommt auch als neoadjuvante oder adjuvante Behandlung bei initial kurativen Therapien zur Verwendung. Die Nebenwirkungen sind vor allem Hitzewallungen, Libidoverlust und erektile Dysfunktion, Gynäkomastie, Osteoporose und eine Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse.

Nach den S3-Leitlinien sollen Patienten mit hormonnaivem metastasierten Prostatakarzinom mit gutem Allgemeinzustand eine Androgendeprivation mit gleichzeitiger Chemotherapie empfohlen werden, nachdem zwei Studien einen

bedeutsamen Überlebensvorteil zeigen konnten (Sweeney et al., 2015, James et al., 2016).
Im Rahmen des palliativen Charakters der Therapie erfolgt außerdem die symptomatische Behandlung von Knochenmetastasen, Harnaufstau, Schmerzen und weiteren unerwünschten, therapiebedingten Nebenwirkungen, um ein Maximum an Lebensqualität auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu erhalten.

1.7.4 Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom kann sich vom hormonsensitiven zum hormonrefraktären Stadium aufgrund einer Veränderung auf der Ebene des Androgenrezeptors entwickeln. Dies hat zur Folge, dass der PSA-Wert auch unter Hormontherapie erneut ansteigt, bzw. Metastasen weiterwachsen.
Als mögliche Therapiekonzepte existieren sowohl eine sekundäre Hormontherapie, eine Chemotherapie z.B. mit Docetaxel oder die Kombination aus beidem.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Datenmaterial dieser Arbeit stammt von 11.231 konsekutiven Patienten, die sich zwischen Januar 2002 und Juni 2011 in der Martini-Klinik in Hamburg einer RP unterzogen. Alle Operationen wurden nach dem chirurgischen Standard der Martini-Klinik von insgesamt zwölf Operateuren durchgeführt. Alle Daten wurden prospektiv in einer Datenbank basierend auf der Datenbanksoftware Filemaker (Filemaker Inc, Sant Clara, Ca, USA) gesammelt.

Von den 11.231 Patienten wurden 162 aufgrund einer neoadjuvanten Hormonbehandlung (n = 124) oder einer vorangegangenen Strahlentherapie (n = 38) ausgeschlossen.

Die RP wurden nach den von Schlomm et al. 2011, Budäus et al. 2009 und Patel et al. 2009 beschriebenen Methoden durchgeführt: 10 427 RP wurden offen chirurgisch mit retropubischem und 642 Roboter-assistiert mit laparaskopischem Zugang durchgeführt.

Über die Zeit hat sich die Indikation zum intraoperativen Schnellschnitt geändert. Zwischen den Jahren 2002 und 2006 wurde der von Graefen et al. entwickelte Algorithmus zur Vorhersage eines seitenspezifischen Risikos für eine extraprostatische Tumorausdehnung angewendet (Graefen et al., 2001). Seit 2006 wurde routinemäßig das Nomogramm von Steuber et al. zur Prognose einer seitenspezifischen Tumorausdehnung verwendet (Steuber et al., 2006a).

Betrug die Wahrscheinlichkeit eines extraprostatischen Tumorwachstums (ECE) nach dem Nomogramm weniger als 20 Prozent, wurde typischerweise ein seitenspezifischer Nerverhalt durchgeführt. Zwischen 2002 und 2007 wurde gelegentlich eine Nerverhaltung nach der NeuroSAFE-Methode durchgeführt. Dies fand bei suspekten intraoperativen Befunden (Tastbefund) bei Patienten, die zwar nach dem Nomogramm ein höheres Risiko (> 20 %) für ein EPE hatten, aber um Nerverhalt gebeten hatten, statt (Eichelberg et al. 2006). Seit 2007 wurde die NeuroSAFE-Methode zunehmend systematisch angewendet, in 2010 und 2011 mit einer Häufigkeit von über achtzig Prozent.

Als Biochemisches Rezidiv (BCR) wurde ein PSA im Serum von ≥ 0.2ng/ml sowie ein Anstieg des Werts nach der RP definiert.

2.2 Schnellschnitt-Technik

Nach der operativen Entfernung der Prostata wird die dem neurovaskulären Gewebe ehemals anliegende Oberfläche abgetrennt (siehe Abbildung 5). Hierbei entsteht jeweils eine halbmondförmige Gewebeprobe der rechten sowie linken Prostataseite. Die inneren und äußeren Resektionsränder der Schnellschnittpräparate werden durch den Operateur mit unterschiedlich farbiger Tusche markiert, um dem Pathologen die chirurgische (innere) Schnittkante sowie den äußeren (ehemals dem Nervengewebe anliegenden) Resektionsrand zu demonstrieren. Zusätzlich wird zur anatomischen Orientierung die apikale Ausrichtung des Präparats mit einem roten Punkt markiert.
Im Schnellschnittlabor der pathologischen Abteilung werden die Gewebeproben in drei bis vier Millimeter dicke Scheiben geschnitten, pro Patient entstehen 10 - 25 Gewebeblöcke. Alle Blöcke werden in einem Kryomedium eingebettet und bei -25°C in einem Kryostaten eingefroren. Aus jedem Block werden mit dem Kryostaten zwei 6 µm-große Kryoschnitte geschnitten, mit Hämatoxylin und Eosin eingefärbt (HE-Färbung) und von einem in der Uropathologie erfahrenen Pathologen begutachtet. Gemäß der NeuroSAFE-Methode liegt ein positiver Resektionsrand (PSM) vor, wenn mindestens eine Tumorzelle Kontakt mit dem farbmarkierten Resektionsrand hat. Für das gesamte NeuroSAFE-Verfahren werden im pathologischen Labor durchschnittlich 35 Minuten benötigt. Während dieser Zeit führt der Operateur beim Patienten Blutstillung durch, verschließt die Harnblase, platziert die Anastomosennähte in der Harnblase und führt die Lymphknotendissektion durch.
Im Falle eines positiven Absetzungsrands wird eine ipsilaterale sekundäre Resektion des neurovaskulären Gewebes (SNR) sowie des rektolateralen Anteils der Denonvillier'schen Faszie durchgeführt, bevor die Anastomose vervollständigt wird. Dieses weitere Präparat wird getrennt zur histologischen Aufarbeitung gegeben. Der definitive Status der Resektionsränder wird vom gesamten Prostatektomiepräparat inklusive der NeuroSAFE-Schnitte ermittelt. Der histologische Nachweis von

Tumorzellen im sekundär resezierten Gewebe ist definiert als extraprostatisches Tumorwachstum, was mindestens dem Tumorstadium pT3a entspricht.
Bei der roboterassistierten Operation wird die Prostata über eine umbilikale Inzision entfernt. Dabei ist es nicht nötig das patientenseitige Stativ des Roboters zu entfernen. Die Inzision wird abhängig von der Größe der Prostata erweitert, bleibt normalerweise aber unter einer Länge von 3 cm. Sie wird mit einer fortlaufenden 1/0 Vicryl-Naht um den Trokar verschlossen. Falls eine Gasleckage auftritt, werden die Ränder mit zwei scharfen Tuchklemmen verschlossen. Dies nimmt üblicherweise weniger als fünf Minuten in Anspruch und erhöht den Blutverlust nicht signifikant.

2.3 Statistische Auswertung

Der Vergleich der Baseline-Charakteristika der Patienten, die nach der NeuroSAFE-Methode behandelt und denen, die nicht nach ihr behandelt wurden, erfolgte unter Verwendung des Chi-Quadrat Tests. Es wurde ein Propensity Score Matching in einem Regressionsmodell durchgeführt, das als Kovariaten das Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation und den Lymphknotenstatus sowie den präoperativen PSA-Wert und den Gleason Score verwendet (Dehejia et al., 2002).
Über die berechneten Propensity Scores wurde einem Patienten aus der NeuroSAFE-Gruppe ein Patient aus der Nicht-NeuroSAFE-Gruppe mittels Caliper Matching zugeordnet (Cao et al., 2010, Huang et al., 2013). Dafür wurde das Tool *nonrandom* der Software R verwendet (R Project for Statistical Computing, www.R-project.org; Chuang et al. 2008). Dieser Selektionsprozess wurde ohne Ersatz geführt, sodass jeder Patient, der nach der NeuroSAFE-Methode behandelt wurde, nur einmal ausgewählt wurde.
In der nach dem Propensity score Verfahren adjustierten Patientenkohorte wurde unter Verwendung einer Kaplan Meier Analyse und der Durchführung eines Log-rank Tests die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines BCR in beiden Gruppen verglichen. In dieser angepassten Patientenkohorte wurden weitere Endpunkte, Häufigkeit von Nerverhalt und der Status der Resektionsränder mit einer Kontingenztabelle berechnet, hierfür wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt.
Zusätzlich wurde die Auswirkung von NeuroSAFE und einer sekundären

Nervenresektion auf ein BCR für die gesamte Studienkohorte anhand eines Cox Regressionsmodells untersucht (s. Tabelle 6).

Um die onkologische Auswirkung der sekundären Nervenresektion zu untersuchen, wurde ein zweites Propensity Score Modell mit Patienten, bei denen eine sekundäre Entfernung von Gefäßnervengewebe bei positivem Resektionsrand im Schnellschnitt durchgeführt wurde (konvertierter negativer Resektionsrand), und Patienten ohne NeuroSAFE-Technik mit primärem negativem Resektionsrand durchgeführt. Als Kovariaten galten die Tumorparameter PSA, pT-Stadium, pN-Status und Gleason Grad sowie das Jahr, in dem die Operation durchgeführt wurde.

Alle statistischen Tests waren zweiseitig. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch relevant angenommen. Die statistischen Analysen wurden mit JMP software v.9.0.2. (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) und R v.2.13.1 (R Project for Statistical Computing, www.R-project.org) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkohorte

In die Analyse wurden 11.069 radikale Prostatektomien eingeschlossen. In 5.392 (48,7 %) radikalen Prostatektomien wurde intraoperativ eine Schnellschnittanalyse (NeuroSAFE) durchgeführt, wobei diese bei 4.085 (36.9 %) bilateral und bei 1.307 (11,8 %) unilateral durchgeführt wurde. Patienten, bei denen NeuroSAFE durchgeführt wurde, zeigten insgesamt schlechtere Tumorcharakteristika im Vergleich zu Patienten, bei denen die NeuroSAFE Technik nicht angewandt wurde (Tabelle 2). Besonders bei Patienten mit unilateralem NeuroSAFE zeigten sich höhere präoperative PSA-Werte, häufiger Tumore im Stadium pT3 und ein aggressiverer Gleason Grad.

Parameter	n	NeuroSAFE		Non-NeuroSAFE (%)	p-value
		bilateral %)	unilateral (%)		
Patients	11069	4085 (36.9)	1307 (11.8)	5677 (51.3)	
preoperative PSA level					
<4	1481	432 (10.6)	136 (10.5)	913 (16.2)	<0.0001
4-10	6912	2695 (66.2)	781 (60.3)	3436 (61)	
10-20	1990	763 (18.7)	291 (22.5)	936 (16.6)	
>20	620	184 (4.5)	87 (6.7)	349 (6.2)	
pT stage					
pT2	7750	2949 (72.3)	693 (53.1)	4108 (72.6)	<0.0001
pT3a	2164	814 (20)	401 (30.7)	949 (16.8)	
pT3b	1098	313 (7.7)	210 (16.1)	575 (10.2)	
pT4	28	3 (0.1)	2 (0.2)	23 (0.4)	
pN status					
NX	5005	969 (23.8)	333 (25.5)	3703 (65.7)	<0.0001
N0	5436	2959 (72.6)	871 (66.7)	1606 (28.5)	
N+	570	145 (3.6)	101 (7.7)	324 (5.8)	
Gleason score					
≤3+3	2911	580 (14.3)	171 (13.2)	2160 (38.5)	<0.0001
3+4	6040	2857 (70.6)	703 (54.2)	2480 (44.2)	
4+3	1495	513 (12.7)	322 (24.8)	660 (11.8)	
≥4+4	505	94 (2.3)	101 (7.8)	310 (5.5)	

Tabelle 2: Patientencharakteristika nach der NeuroSAFE RP stratifiziert. Modifiziert nach Schlomm et al. 2012

Aufgrund der Unterschiede in den Tumorcharakteristika zwischen den Patienten mit NeuroSAFE und Nicht-NeuroSAFE wurde eine „Propensity score Matching“ Analyse durchgeführt, um eine Gleichverteilung zwischen den beiden zu untersuchenden Gruppen und den Tumorparametern zu erreichen.
Die Adjustierung nach den Tumorparametern PSA, pT-Stadium, pN-Status und Gleason Grad über die „Propensity score matching“ Analyse führte zu einer Patientenkohorte von 2.567 Paaren. Die adjustierten Tumorparameter zeigten nach der „Propensity score matching“ Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 3).

Parameter	n	NeuroSAFE (%)	Non-NeuroSAFE (%)	p-value
Patients	5134	2567 (50.0)	2567 (50.0)	
preoperative PSA level				
<4	691	338 (13.2)	353 (13.8)	0.9066
4-10	3050	1535 (59.8)	1515 (59.0)	
10-20	1023	512 (19.9)	511 (19.9)	
>20	370	182 (7.1)	188 (7.3)	
pT stage				
pT2	3306	1662 (64.7)	1644 (64.0)	0.6732
pT3a	1185	594 (23.1)	591 (23.0)	
pT3b	643	311 (12.1)	332 (12.9)	
pT4				
pN status				
NX	2084	1041 (40.6)	1043 (40.6)	0.7229
N0	2751	1383 (53.9)	1368 (53.3)	
N+	299	143 (5.6)	156 (6.1)	
Gleason score				
≤3+3	1081	549 (21.4)	532 (20.7)	0.5741
3+4	2825	1412 (55.0)	1413 (55.0)	
4+3	911	459 (17.9)	452 (17.6)	
≥4+4	317	147 (5.7)	170 (6.6)	

Tabelle 3: Vergleich der Patientenkohorten mit NeuroSAFE-gelenkter und Nicht-NeuroSAFE-gelenkter Prostatektomie nach der „Propensity score matching“ Analyse. Modifiziert nach Schlomm et al. 2012

3.2 Häufigkeit der Nervschonung und eines positiven Resektionsrandes

Die Häufigkeit der Nervschonung zeigte sich statistisch signifikant erhöht bei NeuroSAFE radikalen Prostatektomien. Insgesamt konnte mit der NeuroSAFE-Technik eine Nervschonung bei 96.6 % der Patienten durchgeführt werden und bei der Nicht-NeuroSAFE Technik bei 80.6 %. Die Nervschonung konnte zu 63.3 % und 52.0 % bilateral und zu 33.3 % und 28.6 % unilateral für die NeuroSAFE-gelenkten bzw. die Nicht-NeuroSAFE-gelenkten radikalen Prostatektomie durchgeführt werden. Der Anteil der bilateralen bzw. unilateralen Nervschonung für pT2-Tumore lag bei 78.6 % und 20.5 % bei der NeuroSAFE-Technik und 68.9 % und 23.1 % bei der Nicht-NeuroSAFE-Technik. Für die pT3a-Tumore 37.7 % und 56.6 % bzw. 26.4 % und 45.3 % und für die pT3b-Tumore 30.9 % und 56.9 % bzw. 13.9 % und 26.2 %. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4 und in den Abbildungen 6-9 dargestellt.

parameter	variable	n	NS overall (%)	NS bilateral (%)	NS unilateral %)	p-value
all tumors	NeuroSAFE	2567	2480 (96.6)	1626 (63.3)	854 (33.3)	<0.0001
	Non-NeuroSAFE	2567	2069 (80.6)	1334 (52)	735 (28.6)	
pT2	NeuroSAFE	1662	1647 (99.1)	1306 (78.6)	341 (20.5)	<0.0001
	Non-NeuroSAFE	1644	1512 (92.0)	1132 (68.9)	380 (23.1)	
pT3a	NeuroSAFE	594	560 (94.3)	224 (37.7)	336 (56.6)	<0.0001
	Non-NeuroSAFE	591	424 (71.7)	156 (26.4)	268 (45.3)	
pT3b	NeuroSAFE	311	273 (87.8)	96 (30.9)	177 (56.9)	<0.0001
	Non-NeuroSAFE	332	133 (40.1)	46 (13.9)	87 (26.2)	

Tabelle 4: Anteil der Nervschonung für die NeuroSAFE-gelenkten und Nicht-NeuroSAFE-gelenkten radikalen Prostatektomie. Modifiziert nach Schlomm et al. 2012

Ein Vergleich der Häufigkeit von positiven Resektionsrändern zeigte, dass der Anteil der Patienten mit einem positiven Resektionsrand bei der NeuroSAFE-gelenkten radikalen Prostatektomie insgesamt um 6.5 % reduziert war. Für pT2-Tumore war die Häufigkeit von positiven Resektionsrändern um 4.9 % und für pT3a-Tumore um 10.9 % statistisch signifikant bei der NeuroSAFE-gelenkten radikalen Prostatektomie reduziert. Für die pT3b-Tumore konnte eine Reduktion der positiven Resektionsränder um 4.3 % errechnet werden, aber bei einer fehlenden statistischen Signifikanz. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 und in den Abbildungen 6-9 dargestellt.

parameter	variable	n	R1 (%)	p-value
all tumors	NeuroSAFE	2567	390 (15.2)	<0.0001
	Non-NeuroSAFE	2567	557 (21.7)	
pT2	NeuroSAFE	1662	121 (7.3)	<0.0001
	Non-NeuroSAFE	1644	200 (12.2)	
pT3a	NeuroSAFE	594	123 (20.7)	<0.0001
	Non-NeuroSAFE	591	187 (31.6)	
pT3b	NeuroSAFE	311	146 (46.9)	0.2802
	Non-NeuroSAFE	332	170 (51.2)	

Tabelle 5: Häufigkeit eines positiven Resektionsrandes für die NeuroSAFE und Nicht-NeuroSAFE-gelenkten radikalen Prostatektomie. Modifiziert nach Schlomm et al. 2012

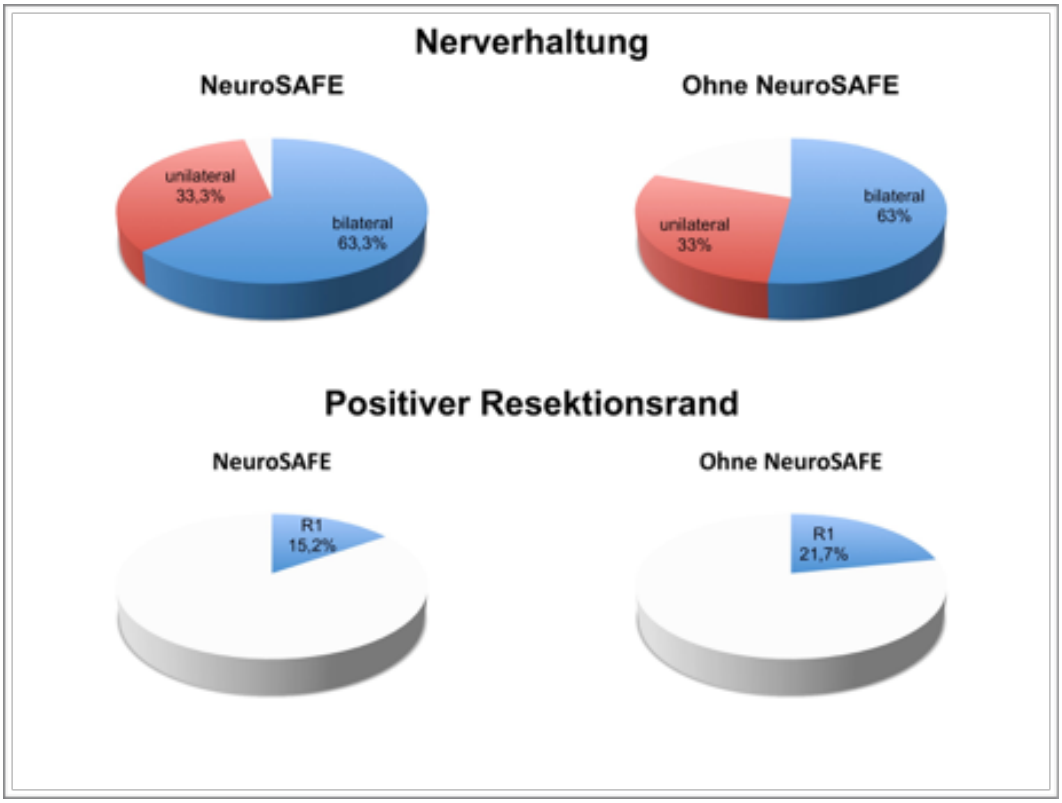

Abbildung 6: Grafische Darstellung für die Häufigkeit einer Nerverhaltung und eines positiven Resektionsrandes für die NeuroSAFE- und Nicht-NeuroSAFE-gelenkte radikalen Prostatektomie.

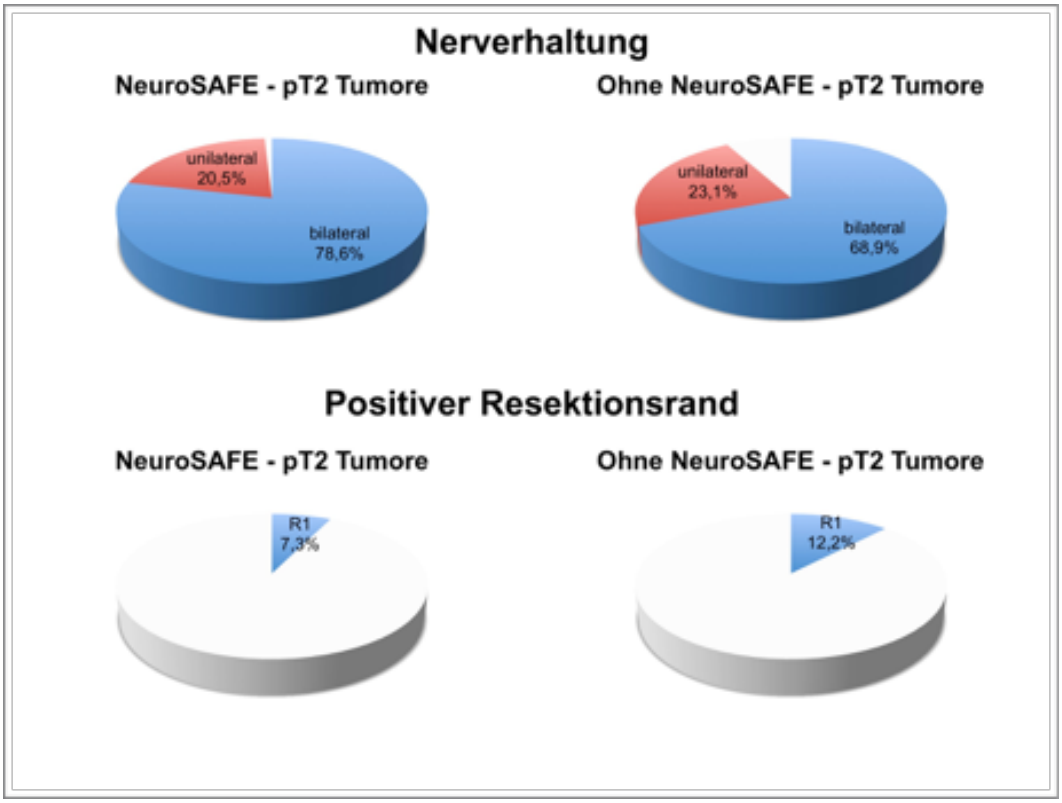

Abbildung 7: Grafische Darstellung für die Häufigkeit einer Nerverhaltung und eines positiven Resektionsrandes für die NeuroSAFE- und Nicht-NeuroSAFE-gelenkte radikalen Prostatektomie im Stadium pT2.

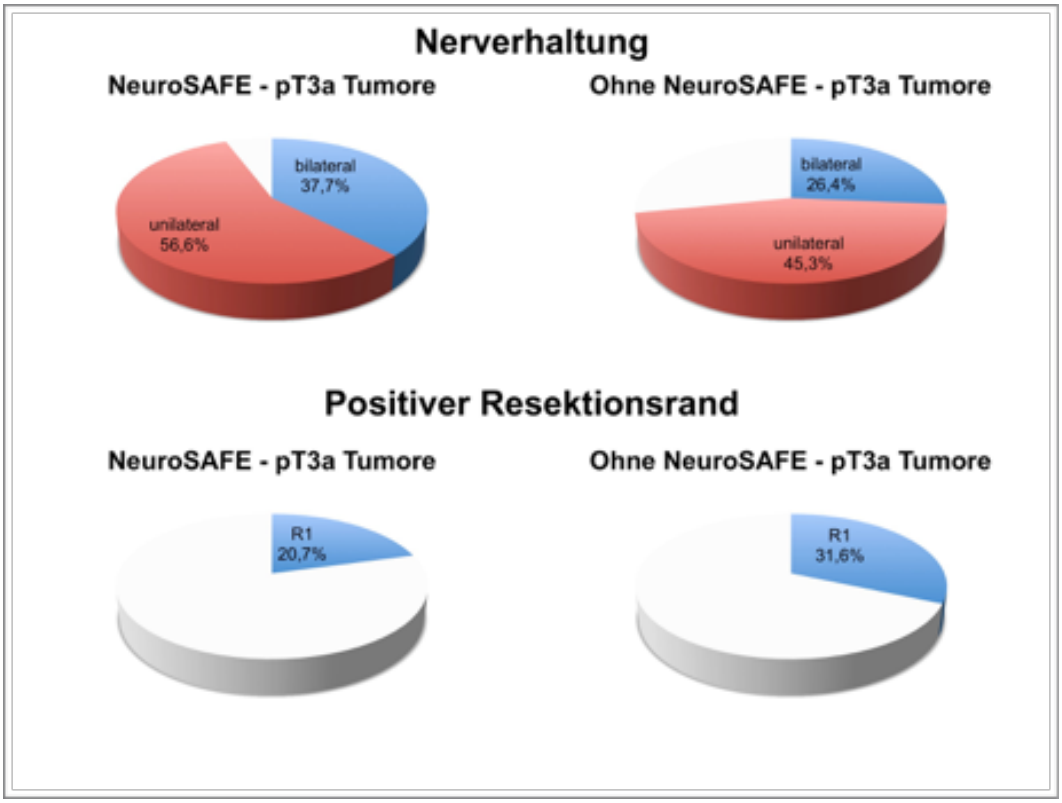

Abbildung 8: Grafische Darstellung für die Häufigkeit einer Nerverhaltung und eines positiven Resektionsrandes für die NeuroSAFE- und Nicht-NeuroSAFE-gelenkte radikalen Prostatektomie im Stadium pT3a.

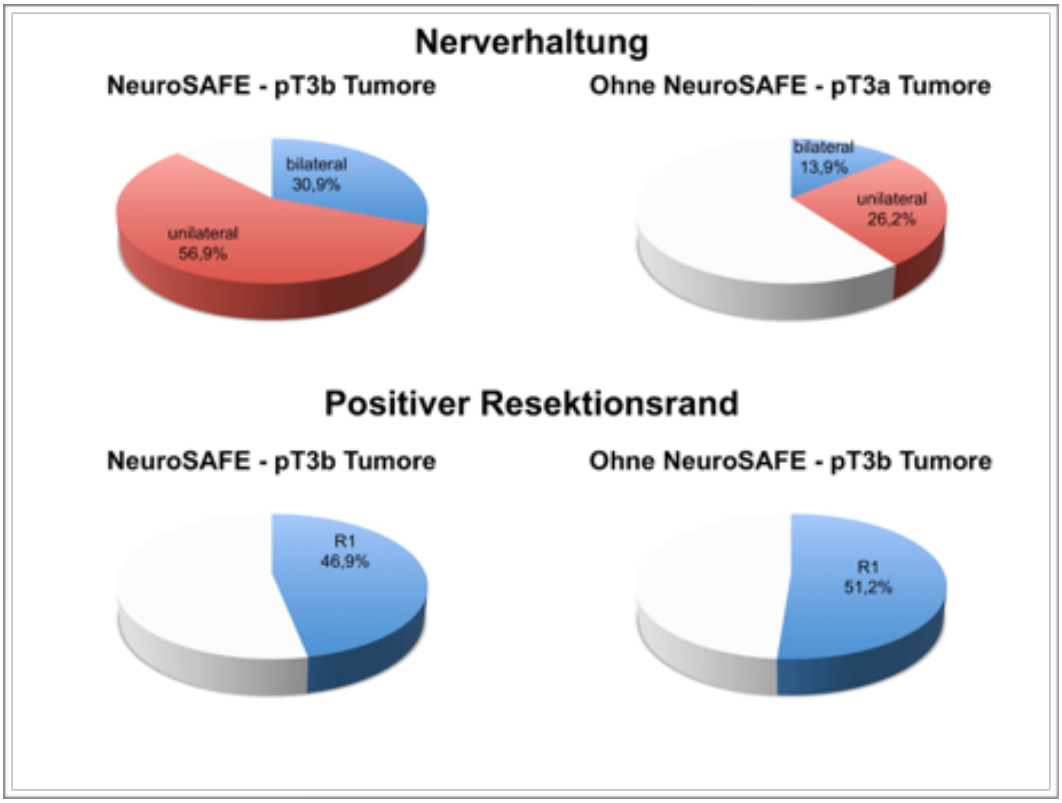

Abbildung 9: Grafische Darstellung für die Häufigkeit einer Nerverhaltung und eines positiven Resektionsrandes für die NeuroSAFE- und Nicht-NeuroSAFE-gelenkte radikalen Prostatektomie im Stadium pT3b.

3.3 Einfluss der NeuroSAFE-Technik auf das Biochemische Rezidiv-freie Überleben

Die NeuroSAFE-gelenkte radikale Prostatektomie zeigte keinen negativen Einfluss auf das Biochemische Rezidiv-freie Überleben in der nach dem Propensity score matching“ adjustierten Patientenkohorte. Der Anteil der Patienten, bei denen nach fünf Jahren kein Rezidiv aufgetreten ist, war für die pT2-Tumore 85.4 % bzw. 87.7 % (p=0.065), für die pT3a-Tumore 62.7 % bzw. 63.6 % (p=0.1678) und für die pT3b-Tumore 34.6 % bzw. 32.9 % (p=0.9963) für den Vergleich der NeuroSAFE Patienten und der Nicht-NeuroSAFE-Patienten (Abbildung 10).

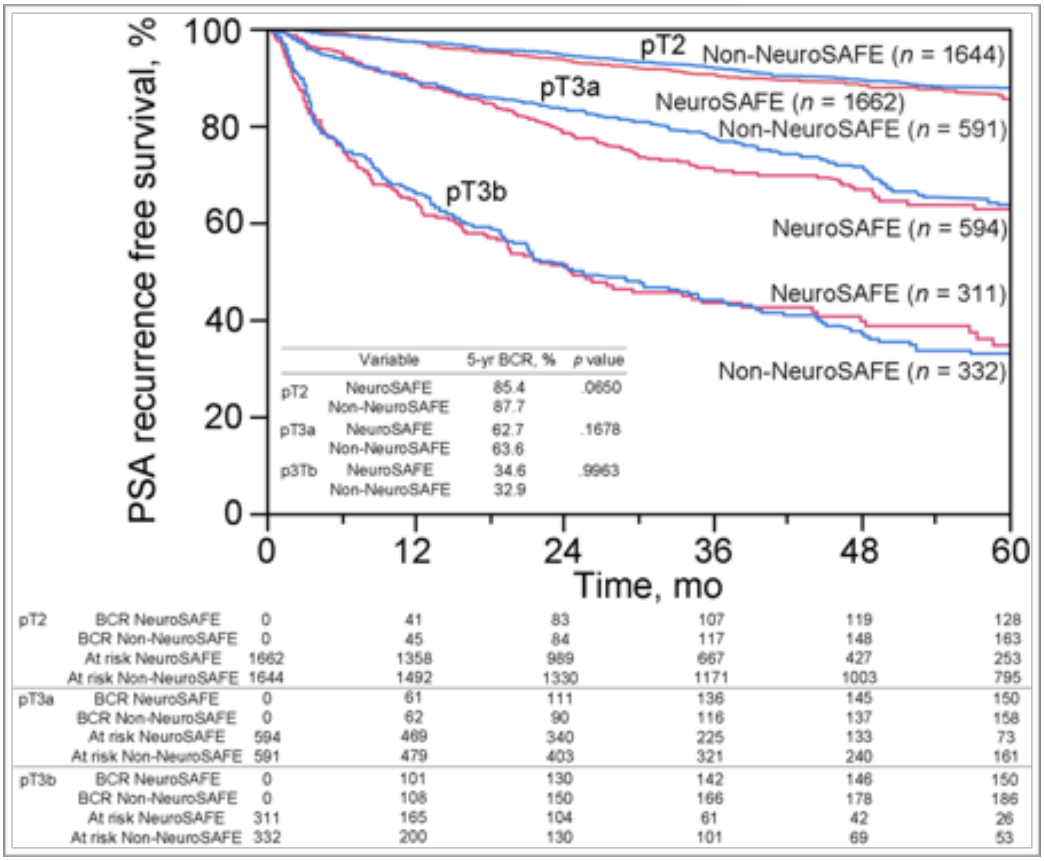

Abbildung 10: Biochemisch Rezidiv-freies Überleben für Patienten mit der NeuroSAFE-Technik und ohne NeuroSAFE entsprechend den pT-Stadien. Die innere Tabelle zeigt die 5-Jahres Biochemische Rezidiv-Freiheit mit p-Werten des log Rank Testes. (Schlomm et al. 2012).

In der multivariaten „Cox Proportional Hazard“ Analyse konnte ebenfalls kein Einfluss der NeuroSAFE-Technik auf das Biochemische Rezidiv-freie Überleben im Vergleich zu Patienten ohne Anwendung der NeuroSAFE Technik nachgewiesen werden (Tabelle 6). Das Risiko für ein Biochemisches Rezidiv für Patienten mit der NeuroSAFE-Technik ist 1.1 für p=0.1752.

Parameter	HR	CI, 95%	p-value
year of surgery	0.99	0.76 - 1.29	0.9173
preOP PSA			
4-10 vs. 4	1.11	0.9 - 1.38	0.3462
10-20 vs. 4	1.52	1.21 - 1.92	0.0002
>20 vs. 4	2.06	1.59 - 2.69	<.0001
pT stage			
pT3a vs. pT2	1.98	1.69 - 2.31	<.0001
pT3b vs. pT2	3.01	2.49 - 3.64	<.0001
pT4 vs. pT2	4.00	2.12 - 6.94	<.0001
Gleason score			
3+4 vs. ≤3+3	2.13	1.72 - 2.67	<.0001
4+3 vs. ≤3+3	4.11	3.2 - 5.3	<.0001
≥4+4 vs. ≤3+3	4.97	3.69 - 6.71	<.0001
pN status			
pNX vs. pN0	0.83	0.7 - 0.98	0.0319
pN+ vs. pN0	1.36	1.12 - 1.64	0.0018
Nerve sparing			
bilateral vs. No	0.82	0.66 - 1.02	0.0732
unilateral vs. No	0.95	0.8 - 1.14	0.6021
resection of NVB			
+-SM vs. -SM	1.12	0.88 - 1.42	0.3485
+-SM vs. +SM	0.73	0.57 - 0.94	0.0128
Frozen section			
IFS vs. NIFS	1.11	0.95 - 1.29	0.1752

Tabelle 6: „Cox proportional hazard“ Analyse für das Biochemische Rezidiv-freie Überleben. Schlomm et al. 2012

3.4 Die Pathologie des Schnellschnittes.

Ein Vergleich zwischen dem Gefriergewebeschnitt des Schnellschnittes (NeuroSAFE) während der OP und der Neueinbettung des Schnellschnittgewebes in Paraffin zeigte, dass mit der NeuroSAFE-Technik in 96.7 % tumorhaltiges Gewebe korrekt nachgewiesen werden kann und zu 97.5 % tumorfreies Gewebe korrekt erkannt wird (Tabelle 7).

frozen section	permanent section		n
	positive	negative	
positive	1416 (96.7%)	48 (3.3%)	1464
negative	99 (2.5%)	3830 (97.5%)	3929
n	1515 (28.1%)	3878 (71.9%)	5392

Tabelle 7: Vergleich des Ergebnisses des Resektionsrandes im intraoperativen Schnellschnittes (NeuroSAFE) mit der permanenten Gewebeeinbettung in Paraffin. Schlomm et al. 2012

3.5 Sekundäre Resektion der Gefäßnerven nach NeuroSAFE und Einfluss auf das Biochemische Rezidiv

Eine sekundäre Resektion neurovaskulären Gewebes wurde bei 1368 (25.4 %) Patienten durchgeführt. Ein „Propensity score matching“ zwischen Patienten mit einem durch NeuroSAFE nachgewiesenen positiven Resektionsrand, die durch eine sekundäre Nachresektion in einen negativen Resektionsrand konvertiert wurden, und Patienten ohne NeuroSAFE-Technik mit primärem negativen Resektionsrand führte zu einer Patientenkohorte von 929 gepaarten Patienten (Tabelle 8).

Parameter	NeuroSAFE +-SM (%)	propensity score matched cohort			
		n	+-SM (%)	-SM (%)	p-value
Patients	1180	1858	929 (50)	929 (50)	
pre-operative PSA					
<4	113 (9.6)	174	82 (8.8)	92 (9.9)	0.8274
4-10	773 (65.9)	1254	634 (68.2)	620 (66.7)	
10-20	239 (20.4)	373	186 (20)	187 (20.1)	
>20	48 (4.1)	57	27 (2.9)	30 (3.2)	
pT stage					
pT2	620 (52.5)	1002	501 (53.9)	501 (53.9)	0.9976
pT3a	448 (38)	685	341 (36.7)	344 (37)	
pT3b	112 (9.5)	171	87 (9.4)	84 (9)	
pN Status					
NX	166 (14.1)	264	132 (14.2)	132 (14.2)	0.992
N0	955 (81.1)	1529	764 (82.2)	765 (82.3)	
N+	57 (4.8)	65	33 (3.6)	32 (3.4)	
Gleason score					
≤3+3	73 (6.3)	127	66 (7.1)	61 (6.6)	0.838
3+4	858 (73.6)	1362	675 (72.7)	687 (74)	
4+3	204 (17.5)	322	162 (17.4)	160 (17.2)	
≥4+4	30 (2.6)	47	26 (2.8)	21 (2.3)	

Tabelle 8: Patientencharakteristik der Patienten mit einem konvertierten negativen Resektionsrandes nach dem Nachweis eines positiven Resektionsrandes im Schnellschnitt (NeuroSAFE). Schlomm et al. 2012

Das Biochemische Rezidiv-freie Überleben zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen. Die 5-Jahres Raten für ein Biochemisches Rezidiv-freies Überleben war für pT2 Tumore 86.1 % und 82.0 % (p=0.1569) und für pT3 Tumore 57.6 % und 55.9 % (p=0.2622) für Patienten mit konvertierten negativen Resektionsrand und Patienten ohne NeuroSAFE-Technik und primärem negativen Resektionsrand (Abbildung 11).

In 23 % der untersuchten Gefäßnervenbündel, die nach einem positiven NeuroSAFE reseziert wurden, konnte eine Tumorinfiltration nachgewiesen werden.

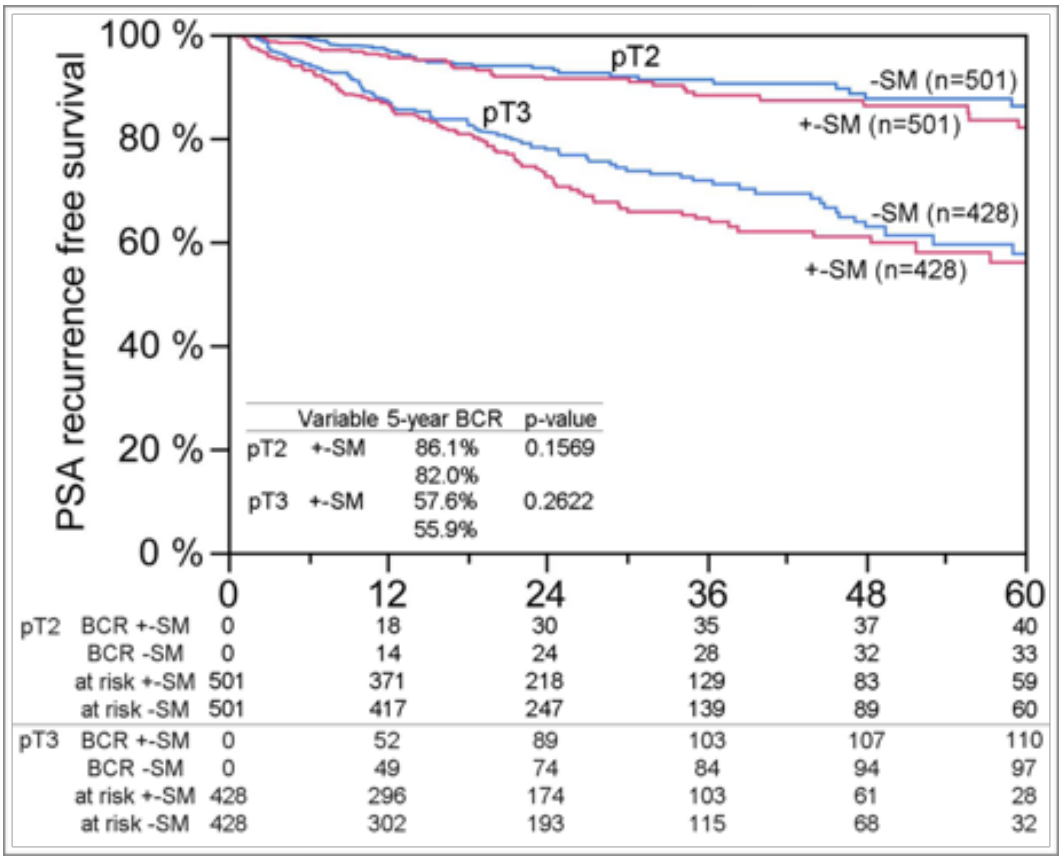

Abbildung 11: Biochemisches Rezidiv-freies Überleben für Patienten mit konvertiertem negativen Resektionsrand nach dem Nachweis eines positiven Resektionsrandes im Schnellschnitt und Patienten ohne NeuroSAFE-Technik mit primärem negativem Resektionsrand. Schlomm et al. 2012

4 Diskussion

Die NeuroSAFE-Methode ermöglicht eine histologische Kontrolle der onkologischen Sicherheit in Echtzeit während einer RP. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass bei Patienten, bei denen eine NeuroSAFE-gesteuerte Entfernung der Prostata durchgeführt wurde, der Nerverhalt signifikant gesteigert werden konnte, die Rate von positiven Resektionsrändern gesenkt wurde, ohne das onkologische Outcome zu gefährden.

Über fünfzig Prozent der Prostataoberfläche sind dicht von funktionellem neurovaskulärem Gewebe umgeben, was für die chirurgische Therapie von PCa von besonderer Bedeutung ist (Eichelberg et al., 2007). Um eine nerverhaltende Operation zu gewährleisten, ist eine Schonung dieses Bereichs unbedingt notwendig. Aus diesem Grund ist hier die Gefahr für positive chirurgische Absetzungsränder groß, die durch extrakapsuläres Tumorwachstum oder iatrogene intrakapsuläre Verletzungen während des Nerverhalts herbeigeführt werden. Es wurde gezeigt, dass positive Resektionsränder (R1) mit einem höheren Risiko für ein biochemisches Rezidiv assoziiert sind. Das Vorliegen eines negativen Resektionsrands gilt somit als höchste Priorität während einer RP (Yossepowitch et al., 2009). Präoperativ bieten Staging und bildgebende Verfahren jedoch nur begrenzte Möglichkeiten ein extrakapsuläres Tumorwachstum in dem beschriebenen Gebiet nachzuweisen, sodass die meisten Operateure einen Erhalt des Gefäßnervenbündels auf Patienten mit günstigem präoperativen Tumoreigenschaften beschränken (Patel et al., 2011, Boorjan et al., 2012), was zu unnötigen Nerventfernungen und Nebenwirkungen führt.

Bei der operativen Behandlung der meisten Tumorentitäten gehört eine intraoperative Schnellschnitt-Analyse zum Standardverfahren, nur bei der RP wird sie noch kontrovers diskutiert. Dies lässt sich auf kleine Studienkohorten, auf Heterogenitäten bei den angewandten IFS-Techniken und auf ungeeignete Endpunkte bei vorangegangenen Studien zurückführen. Die veröffentlichten Kohorten variierten zwischen 48 (Cangiano et al., 1999) und 259 (Tsuboi et al., 2005) Patienten, deren Präparate mittels IFS untersucht wurden. In erster Linie wurde IFS nur gelegentlich im Fall von suspekten intraoperativen Befunden oder bei High-Risk-Patienten durchgeführt, was zu einer negativen Selektion von High-Risk-Tumoren führte (Goharderakhshan et al., 2002, Dillenburg et al., 2005). Solche Analysen des Outcomes sind ohne eine adäquate

Anpassung dieser Faktoren nicht repräsentativ.

In dieser konsekutiven Studienkohorte von 11.069 Patienten haben sich die klinisch-pathologischen Charakteristika signifikant zwischen den NeuroSAFE- und den Nicht-NeuroSAFE-Patienten unterschieden.

Zur Einschätzung von kausalen Behandlungseffekten auf die analysierten klinischen Endpunkte wurden Propensity score- und Cox-Regressionsmodelle angewandt. Beide statistischen Methoden zeigen keine signifikanten Unterschiede im BCR-freien Überleben zwischen Patienten mit oder ohne NeuroSAFE-gesteuertem Nerverhalt (Abbildung 10, Tabelle 6), was die onkologische Sicherheit des Verfahrens unterstreicht.

Die Häufigkeit eines Nerverhalt war bei NeuroSAFE-Patienten signifikant erhöht. Im Tumorstadium pT2b wurden Raten von 99 % erreicht, 94 % bei pT3a und 88 % bei pT3b im Vergleich zu 92%, 72% und 42% bei Radikalen Prostatektomien ohne NeuroSAFE Technik (Tabelle 4). Gleichzeitig waren die Raten an positiven Absetzungsrändern bei NeuroSAFE-Patienten signifikant niedriger, was zeigt, dass der Nutzen vom verbesserten Nerverhalt nicht auf deren Kosten erreicht wurde. Die niedrigere Rate an positiven Resektionsrändern kann der Zahl der sekundären Nervengewebe Resektionen (SNR) zugeschrieben werden, die im Falle eines positiven NeuroSAFE-Ergebnis durchgeführt wurde. SNR wurde bei 1368 (25%) der NeuroSAFE-Patienten durchgeführt. Bei 1180 (86 %) von ihnen führte die sekundäre Resektion zu einer Konversion von positiven zu negativen Resektionsrändern im endgültigen pathologischen Befund (Tabelle 8). Beim Vergleich der nach dem Propensity score matching-adjustierten Patientenkohorte mit identischen Tumormerkmalen zeigte sich das BCR-freie Überleben der Patienten mit sekundär negativen Resektionsrand nicht signifikant verändert gegenüber denen mit primär negativem chirurgischem Absetzungsrand (Abbildung 11). Dies zeigt, dass eine NeuroSAFE-gesteuerte, sekundäre Resektion von Gewebe die onkologische Sicherheit der Operation nicht gefährdet. Dies entkräftet die Kritik, dass der einzige Nutzen des intraoperativen Schnellschnitt-gesteuerten Nerverhalts lediglich eine Kosmetik der Resektionsränder sei.

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die große Zahl an analysierten Fällen, was ein Matching der Patienten in aussagekräftigen Zahlen zulässt. Die Notwendigkeit dieser hohen Zahlen wird in der Propensity score-basierten Untersuchung offensichtlich, die

Patienten mit negativem Schnellschnittergebnis und Patienten mit zunächst positiven und dann in ein negativ konvertiertes Ergebnis vergleicht: Aus über 11.000 analysierbaren Patienten konnte eine Kohorte aus nur 929 „matched pairs“ gebildet werden.

Bei 23 % der sekundär nachresezierten Gewebepräparate war sichtbares Tumorgewebe erkennbar, was im Bereich der vorangegangenen Studien liegt, die von einer Inzidenz von 0 % (Cangiano et al., 1999) bis 33 % (Fromont et al., 2003) berichten. Dieser geringe Prozentsatz ist nicht gänzlich unerwartet. Wenige Tumorzellen mit Kontakt zum Prostatarand sind kein vollständiger Beweis für die Existenz von weiterem Tumorgewebe im anliegenden periprostatischen Gewebe. Ferner können wenige kleine Tumorareale nicht nachweisbar sein. Zum einen kann dies von Artefakten durch die Kauterisation bedingt sein. Zum anderen kann es bei der üblichen Größe der Gewebeblöcke von 3 bis 5 mm möglich sein, dass Residualtumor, der weniger als 5 mm durchmisst, im routinemäßig untersuchten Gewebe unentdeckt bleibt. Aus dem gleichen Grund bleiben kleine Tumoren in Präparaten nach Radikalen Prostatektomien unentdeckt. Dies wird auch „vanishing cancer“ genannt (Loeb et al., 2010). In einigen Fällen kann ein intraoperativer Schnellschnitt aufgrund von iatrogener intrakapsulärer Inzision zu falsch-positiven Ergebnissen führen.

Jedoch kann die Quote von nur 23 % an sekundär reseziertem Nervengewebe darauf hindeuten, dass bei einer erheblichen Anzahl von Patienten mit organbegrenzten Tumoren eine sekundäre Nachresektion möglicherweise nicht zwangsläufig gerechtfertigt war.

Dieses Argument lässt sich aber mit den Daten dieser Studie deutlich widerlegen. Es wird gezeigt, dass bei den NeuroSAFE-Patienten eine sekundäre Nachresektion nur bei 664 (18,2 %) von allen 3642 Tumoren im Stadium pT2b durchgeführt wurde, von denen 438 (73,2 %) nach den präoperativen Tumorcharakteristika (Steuber et al. 2006, D’Amico et al. 1998) mit einem hohen Risiko für unilaterales oder bilaterales Tumorwachstum eingestuft wurden. Ohne die NeuroSAFE-Methode wären diese Patienten vermutlich ohne oder maximal mit unilateralem Nerverhalt operiert worden. Insgesamt wurden sekundäre Nachresektionen nur bei 160 (4,4 %) Patienten mit geringem Risiko für extrakapsuläres Tumorwachstum im Stadium pT2 durchgeführt, bei denen primär ein bilateraler Nerverhalt geplant war.

Insgesamt ist die Summe aller geschonten Gefäßnervenbündel der NeuroSAFE-Patienten deutlich höher als die Zahl der möglicherweise unnötig durchgeführten Resektionen, was zu einem signifikanten Anstieg von Nerverhalt in allen Tumorstadien durch die NeuroSAFE-Technik führt. Einige Operateure ziehen im Falle eines extrakapsulären Tumorwachstums einen partiellen oder schrittweise durchgeführten Nerverhalt vor (Schatloff et al., 2012, Tewari et al., 2011). Dies könnte bei ausgewählten Patienten mit nur fokalem kapselüberschreitendem Wachstum von Tumorzellen angemessen sein. Die beschriebene NeuroSAFE-Technik könnte ein nützliches Hilfsmittel bei der Lokalisierung der Tumorzellen sein, um das Gebiet der Resektion genau anzupassen.

Patienten werden nicht nur von der günstigeren Prognose im Falle eines negativen oder konvertierten Resektionsrandes profitieren, sondern auch von den funktionellen Aspekten. Patienten, die mit einem nervschonenden Verfahren operiert wurden, hatten bessere Frühkontinenzraten als Patienten, die initial nicht nerverhaltend operiert werden konnten. Dies lässt sich eher auf die genaue apikale Dissektion, die mit der nervschonenden Technik einhergeht, zurückführen als auf den Erhalt des Gefäßnervenbündels (Michl et al., 2016).

Die kürzliche Entwicklung von „reverse stage migration“ bezüglich High-Risk-Patienten unterstreicht den Bedarf an zuverlässigen Entscheidungshilfen beim Nerverhalt (Budäus et al., 2011).

Gestützt auf Datenmaterial aus vorangegangener Literatur, das von einer krebsspezifischen 10-Jahres-Überlebensrate zwischen 88 % und 97 % berichtet (Yossepowitch et al., 2008), wird die RP zunehmend bei High-Risk-Patienten durchgeführt, von denen ein wesentlicher Anteil (35 - 76 %) keiner zusätzlichen Therapie bedarf (Boorjian et al., 2012). Allerdings ist das Staging insbesondere bei High-Risk-Prostatatumoren suboptimal. Unabhängige Analysen haben gezeigt, dass bei ≤ 55 - 60 % der Patienten, denen eine High-Risk-Krebserkrankung zugeordnet wurde, während der Operation tatsächlich ein organbegrenzter Tumor gefunden wurde (Boorjian et al., 2012) und dass die meisten Patienten mit dem Tumorstadium pT3 nur eine unilaterale extraprostatische Ausbreitung des Tumors aufweisen (Steuber et al., 2006b). Die Daten der vorliegenden Studie zeigen eindrucksvoll, dass unter Verwendung der NeuroSAFE-Technik eine Nerverhaltung mit einer sekundären

Nachresektion der Gefäßnerven bei einem positiven intraoperativen Schnellschnitt sicher bei „high-risk“ Patienten durchgeführt werden kann ohne die onkologische Sicherheit zu gefährden. Einige Studien kritisieren, dass der intraoperative Schnellschnitt während der RP eine hohe Rate an falsch-negativen Ergebnissen haben, dass also vom Pathologen beim Schnellschnitt positive Absetzungsränder übersehen werden. Diese Studien unterscheiden sich sehr stark von dieser Studie hinsichtlich der Quantität des intraoperativen analysierten Gewebes. Es wurden entweder nur kleine Biopsien analysiert (Lepor et al., 2004; Gillitzer et al., 2011) oder eine limitierte Anzahl an Gewebeschnitten für mikroskopisch suspekte Regionen der Prostata überprüft (Heinrich et al., 2010; Tsuboi et al., 2005). Die vollständige Analyse der posterolateralen Regionen der Prostata auf bis zu 30 Großgewebeschnitten pro Seite in dieser Studie ist deutlich unterschiedlich zu den meisten vorangegangenen Analysen. Nur wenige Studien untersuchten intraoperative Gewebeproben von repräsentativer Größe und alle dieser Studien kamen zur Schlussfolgerung eine intraoperative Schnellschnitt-unterstützte RP zu empfehlen (Camgiano et al., 1999; Goharderakhshan et al., 2002; Fromont et al., 2003). Die intraoperative Schnellschnitt-Technik bedarf jedoch eines erheblichen logistischen Aufwands. In der Martini-Klinik werden täglich acht bis zehn RP durchgeführt. Fünf Kryostaten werden parallel verwendet und ein Prostata-Schnellschnitt-Team, bestehend aus zwei Pathologen und vier technischen Mitarbeitern, arbeitet gemeinsam an der Aufarbeitung der Schnellschnitt-Gewebeproben. Aus der bestehenden Erfahrung kann die NeuroSAFE-Technik einfach in ein pathologisches Labor, welches in der Gefrierschnitt-Analyse anderer Tumorentitäten trainiert ist, eingeführt werden.

In einem Vergleich der Ergebnisse aus den Gefrierschnitten mit dem in Paraffin eingebetteten Schnellschnittgewebe zeigte lediglich in 2,5 % der Fälle ein falsch negatives Ergebnis. Dies ist durch sehr kleine Tumorareale zu erklären, die im Kryoschnitt noch keinen Kontakt zum Resektionsrand hatten, der sich jedoch in einer tieferen Stufung des Gewebes nach der Paraffineinbettung zeigte. Diese Fälle zeigten kein erhöhtes Rezidivrisiko als vergleichbare Fälle ohne falsch negative Schnellschnitte, weil die positiven Resektionsränder nur eine fokale Tumorausdehnung von weniger als 0,5 mm messen. Verschiedene Studien zeigten auf, dass solche schmalen positiven Resektionsränder keinen oder nur einen geringen Einfluss auf das BCR-frei Überleben

haben (Yossepowitch et al., 2009). Zudem ist es wichtig anzumerken, dass die NeuroSAFE-Technik die Operationszeit nicht signifikant verlängert (Eichelberg et al., 2006), weil während der Wartezeit auf das Schnellschnittergebnis die Anastomose der Urethra geschlossen und Hämostase und Lymphknotenresektion durchgeführt werden kann. Zu den Einschränkungen dieser Studie gehört die retrospektive Datenanalyse. Unabhängig davon wurden alle Daten prospektiv gesammelt. Zudem muss angemerkt werden, dass trotz einer stringenten „Propensity matching“ Analyse die Möglichkeit besteht, dass die Vergleichsgruppen durch bisher unbekannte Variablen (Confounder) noch immer nicht korrekt adjustiert sind. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass zu einem bestimmten Ausmaß die Indikation einen Schnellschnitt durchzuführen abhängig von der subjektiven, intraoperativen Entscheidung eines jeden Operateurs ist. Der Effekt eines solchen systematischen Fehlers wurde minimiert, weil eine Adjustierung mit den wichtigsten prognostischen Faktoren in den multivariaten Modellen vorgenommen wurde. Eine weitere Einschränkung dieser Studie betrifft die relative kurze Follow-up Zeit der Patientenkohorte. In der ersten „Propensity Score matching“ Analyse verblieb das Mediane Follow-up (25 vs. 52 Monate) unterschiedlich zwischen Patienten mit NeuroSAFE und Patienten ohne der NeuroSAFE-Technik. Eine Adjustierung für das OP-Jahr führte zu einer wesentlich kleineren Patientenkohorte und vor allem zu deutlich weniger Fällen mit einem bilateralen Schnellschnitt in den Jahren 2009 bis 2011, welches die Zeitperiode ist, aus der ein Großteil der Fälle mit der NeuroSAFE-Technik analysiert wurden. Deshalb wurde weniger Wert auf diese Variable gelegt, um die meisten allgemeinen Informationen in diesem Analysesteil zu erhalten. Eine Analyse, welche das OP-Jahr als Confounder im „Propensity Score“ Modell einschloss, zeigte im Ergebnis keinen signifikanten Unterschied für das Biochemische Rezidiv-freie Überleben zwischen Patienten, die mit NeuroSAFE- und Patienten, die ohne NeuroSAFE-Technik operiert wurden (alle T-Stadien, $p = 0{,}9873$; pT2, $p = 0{,}3079$; pT3, $p = 0{,}3769$).

Im zweiten „Propensity Score“ Modell erfolgte eine Adjustierung für das OP-Jahr für eine verbesserte Analyse des Einflusses eines konvertierten chirurgischen Resektionsrandes auf das BCR-freie Überleben im Vergleich zu Patienten mit einem negativen Resektionsrand. In dieser Analyse zeigte sich kein Unterschied für das Follow-up (24 Monate für beide Gruppen, $p = 0{,}4$). Außerdem wurde kein Vergleich der NeuroSAFE-

Technik mit einer inkremental oder partiellen Nerverhaltung (Schatloff et al., 2012) durchgeführt, eine Technik, für die ein ausgezeichnetes funktionelles Ergebnis für Patienten mit einer Hochrisiko-Erkrankung gezeigt wurde, ohne die Rate eines positiven Resektionsrandes zu erhöhen (Tewari et al., 2011). Als letztes zu erwähnen ist, dass das BCR-freie Überleben als einziger onkologischer Endpunkt untersucht wurde, nicht jedoch das funktionelle Ergebnis.

Die NeuroSAFE-Technik ist ein onkologisch sicheres Konzept, das eine intraoperative Überwachung der Patienten, für die eine Nerverhaltung angemessen durchgeführt werden kann, erlaubt. Eine systematische Anwendung dieses Konzepts führt zu einer signifikanten Erhöhung der Nerverhaltung und einer signifikanten Reduktion der positiven Resektionsränder in der radikalen Prostatektomie. Weiterhin können Patienten mit einem positiven Resektionsrand in einen prognostischen viel besseren negativen Resektionsrand-Status durch eine sekundäre Resektion des ipsilateralen neurovaskulären Gewebes überführt werden.

5 Zusammenfassung

Die Prostata ist von funktionellem, neurovaskulären Gewebe umgeben, dessen Schonung bei einer operativen Entfernung eine besondere Bedeutung hat. Die radikale Prostatektomie gilt beim lokal begrenzten Prostatakarzinom als Therapie der Wahl. Hierbei ist die Gefahr für positive chirurgische Absetzungsränder groß, die durch extrakapsuläres Tumorwachstum oder iatrogene intrakapsuläre Verletzungen während des Nerverhalts herbeigeführt werden. Das Vorliegen eines negativen Resektionsrandes hat höchste Priorität, da positive Resektionsränder mit einem höheren Risiko für ein biochemisches Rezidiv assoziiert sind. Präoperativ ist mittels Staging und bildgebenden Verfahren allerdings keine sichere Einschätzung des Resektionsrandes möglich. Schnellschnittverfahren bei radikalen Prostatektomien werden bisher kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Arbeit wird die Effizienz und die onkologische Sicherheit einer systematischen Durchführung von intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen bei radikalen Prostatektomien, die sogenannte NeuroSAFE-Methode, untersucht.

Die Durchführung von intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen bei radikalen Prostatektomien beim lokal begrenzten Prostatakarzinom erlaubt sowohl eine histologische Beurteilung der Absetzungsränder in Echtzeit als auch eine Identifizierung möglicher Kandidaten für einen Nerverhalt unter der Operation.

Von Januar 2002 bis Juni 2011 wurden 11.069 konsekutive radikale Prostatektomien an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf durchgeführt, davon wurde bei 5392 (49%) die NeuroSAFE-Methode angewandt.

Bei dieser Vorgehensweise wird der gesamte Umfang der laterorektalen Prostata begutachtet, um den Status der Resektionsränder des gesamten neurovaskulären, die Prostata umgebenden Gewebes zu ermitteln.

Das onkologische Ergebnis der NeuroSAFE-Technik auf den Nerverhalt, auf die Resektionsränder und das Biochemische Rezidiv wurde statistisch durch einen Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Häufigkeiten und für die Überlebensanalyse durch eine Cox Proportional Hazard Analyse bzw. nach einer Propensity Score Matching Analyse über den Log-Rank Test untersucht.

Positive Resektionsränder wurden bei 1368 (25 %) der NeuroSAFE-gelenkten Operationen gefunden, was zu einer sekundären Nachresektion des ipsilateralen

neurovaskulären Gewebes führte. Dies führte zu einer Konversion zu definitiven negativen Resektionsrändern bei 1180 Patienten (86 %). Bei Operationen mit NeuroSAFE war die Häufigkeit des Nerverhalts signifikant höher (in allen Stadien: 97 % vs. 81 %; pT2: 99 % vs. 92 %; pT3a: 94 % vs. 72 %; pT3b: 88 % vs. 40 %; $p < 0.0001$) und positive Resektionsränder waren signifikant seltener (in allen Stadien: 15 % vs. 22 %; pT2: 7 % vs. 12 %; pT3a: 21 % vs 32 %; $p < 0.0001$) als bei den Operationen, bei denen die Methode nicht angewandt wurde. Bei den propensity score-basierten Vergleichen hatte NeuroSAFE keinen negativen Einfluss auf ein biochemisches Rezidiv (pT2, $p = 0.17$; pT3a, $p = 0.17$; pT3b, $p = 0.99$) und das Biochemische Rezidiv-freie Überleben bei Patienten mit konvertierten negativen Resektionsrändern unterschied sich nicht signifikant von Patienten mit primären negativen Resektionsrändern (pT2, $p = 0.16$; pT3, $p = 0.26$).

Die Treffsicherheit der NeuroSAFE-Methode lag bei 97 % mit einer falsch-negativen Rate von 2.5 %. Die wesentliche Einschränkung dieser Studie sind ihr retrospektiver Charakter und das relativ kurze Follow-up.

NeuroSAFE ermöglicht eine histologische Kontrolle der onkologischen Sicherheit in Echtzeit. Systematisch angewandt verbessert NeuroSAFE signifikant die Häufigkeit des Nerverhalts und vermindert ein Auftreten positiver Resektionsränder. Patienten, bei denen mittels NeuroSAFE ein positiver Resektionsrand erkannt wurde, konnten mit einer sekundären Nachresektion in den prognostisch viel günstigeren negativen Resektionsrandstatus überführt werden.

6 Abstract

Intraoperative frozen-section analysis allows real-time histologic assessment of surgical and identification of candidates for nerve-sparing procedures.

The efficacy and oncologic safety of a systematic neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) during nerve-sparing radical prostatectomy was examined.

From January 2002 to June 2011, 11 069 consecutive radical prostatectomies were performed at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf. Of these, 5392 (49 %) were conducted with NeuroSAFE.

The NeuroSAFE approach included the whole laterorectal circumference of the prostate to determine the status of the surgical margin of the complete neurovascular tissue-corresponding prostatic surface.

The impact of NeuroSAFE on nerve-sparing frequency, status of surgical margins, and biochemical recurrence was analyzed by chi-square test, and by Kaplan-Meier anaylses in propensity score-based matched cohorts.

Positive surgical margins were detected in 1368 (25 %) radical prostatectomies with NeuroSAFE, leading to a secondary resection of the ipsilateral neurovascular tissue. Secondary wide resection resulted in conversion to a definitive negative surgical margin status in 1180 (86 %) patients. In NeuroSAFE radical prostatectomies frequency of nerve-sparing was significantly higher (all stages: 97 % vs. 81 %; pT2: 99 % vs. 92 %; pT3a: 94 % vs. 72 %; pT3b: 88 % vs. 40 %; $p < 0.0001$) and rates of positive surgical margins were significantly lower (all stages: 15 % vs. 22 %; pT2: 7 % vs. 12 %; pT3a: 21 % vs. 32 %; $p<0.0001$) than in the matched non-NeuroSAFE radical prostatectomies. In prospensity score-based comparisons, NeuroSAFE had no negative impact on biochemical recurrence (pT2, $p = 0.06$; pT3a, $p= 0.17$, pT3b, $p = 0.99$), and biochemical rcurrence-free survival of patients with conversion to negative surgical margins did not differ significantly from patients with primarily negative surgical margins (pT2, $p = 0.16$; pT3, $p =0.26$). The accuracy of the NeuroSAFE approach was 97 % with a false-negative rate of 2.5 %. The major limitations of this study are ist retrospective nature and relatively short follow-up.

NeuroSAFE enables real-time histologic monitoring oft he oncologic safety of a nerve-sparing procedure. Systematic NeuroSAFE significantly increases nerve-sparing frequencies and reduces positive surgical margins. Patients with a NeuroSAFE-detected positive surgical margin could be converted to a prognostically more favorable status of negative surgical margins by secondary wide resection.

7 Abkürzungsverzeichnis

Aa.	*Arteriae* - Arterien
BCR	*Biochemical recurrence* - Biochemisches Rezidiv
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digital rektale Untersuchung
ECE	*Extracapsular tumor extension* – Extrakapsuläre Tumorausdehnung
et al.	*et alii* - und andere
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
NeuroSAFE	*Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination*
ng	Nanogramm
Nn.	*Nervi* - Nerven
NS	*Nerve Sparing* - Nerverhalt
NSM	*Negative surgical margin* - Negativer Resektionsrand
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PSM	*Positive surgical margin* - Positiver Resektionsrand
RP	Radikale Prostatektomie
SNR	*Secondary neurovascular resection* - sekundäre Resektion des Gefäßnervengewebes
TRUS	Transrektaler Ultraschall
USA	*United States of America* - Vereinigte Staaten von Amerika
vs.	versus
Vv.	*Venae* - Venen
z.B.	zum Beispiel

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Altersgruppen, Deutschland 1980, 1990 und 2004 (Bertz et al., 2010)..... 7
Abbildung 2: Prozentuale Veränderung der Prävalenzen und der Bevölkerungszahlen nach Altersgruppen in Deutschland zwischen 1990 und 2004 (Bertz et al., 2010)... 8
Abbildung 3: Vereinfachte 4-Zonen Anatomie der Prostata nach McNeal (McNeal, 1981) 11
Abbildung 4: Schema der Gleason Einteilung und ihrer Modifizierungen. Die wichtigsten Änderungen fanden in Grad 3 und 4 statt. Im aktuell verwendeten System befinden sich alle cribriformen Drüsen im Grad 4. 13
Abbildung 5: Prostatektomiepräparat mit Schnellschnittuntersuchung nach NeuroSAFE-Methode der linken Prostataseite (Schlomm et al., 2012). 24
Abbildung 6: Grafische Darstellung für die Häufigkeit einer Nerverhaltung und eines positiven Resektionsrandes für die NeuroSAFE- und Nicht-NeuroSAFE-gelenkte radikalen Prostatektomie. 39
Abbildung 7: Grafische Darstellung für die Häufigkeit einer Nerverhaltung und eines positiven Resektionsrandes für die NeuroSAFE- und Nicht-NeuroSAFE-gelenkte radikalen Prostatektomie im Stadium pT2. 40
Abbildung 8: Grafische Darstellung für die Häufigkeit einer Nerverhaltung und eines positiven Resektionsrandes für die NeuroSAFE- und Nicht-NeuroSAFE-gelenkte radikalen Prostatektomie im Stadium pT3a. 41
Abbildung 9: Grafische Darstellung für die Häufigkeit einer Nerverhaltung und eines positiven Resektionsrandes für die NeuroSAFE- und Nicht-NeuroSAFE-gelenkte radikalen Prostatektomie im Stadium pT3b. 42
Abbildung 10: Biochemisch Rezidiv-freies Überleben für Patienten mit der NeuroSAFE-Technik und ohne NeuroSAFE entsprechend den pT-Stadien. Die innere Tabelle zeigt die 5-Jahres Biochemische Rezidiv-Freiheit mit p-Werten des log Rank Testes. (Schlomm et al. 2012). 43
Abbildung 11: Biochemisches Rezidiv-freies Überleben für Patienten mit konvertiertem negativen Resektionsrand nach dem Nachweis eines positiven Resektionsrandes

im Schnellschnitt und Patienten ohne NeuroSAFE-Technik mit primärem negativem Resektionsrand. Schlomm et al. 2012 47

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC 2010 15
Tabelle 2: Patientencharakteristika nach der NeuroSAFE RP stratifiziert. Modifiziert nach Schlomm et al. 2012 33
Tabelle 3: Vergleich der Patientenkohorten mit NeuroSAFE-gelenkter und Nicht-NeuroSAFE-gelenkter Prostatektomie nach der „Propensity score matching“ Analyse. Modifiziert nach Schlomm et al. 2012 35
Tabelle 4: Anteil der Nervschonung für die NeuroSAFE-gelenkten und Nicht-NeuroSAFE-gelenkten radikalen Prostatektomie. Modifiziert nach Schlomm et al. 2012 37
Tabelle 5: Häufigkeit eines positiven Resektionsrandes für die NeuroSAFE und Nicht-NeuroSAFE-gelenkten radikalen Prostatektomie. Modifiziert nach Schlomm et al. 2012 38
Tabelle 6: „Cox proportional hazard“ Analyse für das Biochemische Rezidiv-freie Überleben. Schlomm et al. 2012 44
Tabelle 7: Vergleich des Ergebnisses des Resektionsrandes im intraoperativen Schnellschnittes (NeuroSAFE) mit der permanenten Gewebeeinbettung in Paraffin. Schlomm et al. 2012 45
Tabelle 8: Patientencharakteristik der Patienten mit einem konvertierten negativen Resektionsrandes nach dem Nachweis eines positiven Resektionsrandes im Schnellschnitt (NeuroSAFE). Schlomm et al. 2012 46

10 Literaturverzeichnis

American Cancer Society Website (2014) Prostate cancer. URL: http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/index (Stand 19.04.2014; 17:40).

Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H (2001). Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol 2001;165(4):1146-1151.

Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, Moul JW, Lance RS, Kusuda L, Sexton WJ, Soderdahl DW, Donahue TF, Foley JP, Chung AK, McLeod DG (2004). Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. J Clin Oncol 2004;22:439-445.

Andersson SO, Adami HO, Bergstrom R, Wide L (1993) Serum pituitary and sex hormones level in etiology of prostate cancer - a population bases case control study. Br J Cancer 1993;68:97-102.

Baldwin LM, Andrilla CH, Porter MP, Rosenblatt RA, Patel S, Doescher MP (2013). Treatment of early-stage prostate cancer among rural and urban patients. Cancer 2013;119(16):3067-3075.

Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015

Barry MJ (2009). Screening for prostate cancer - the controversy that refuses to die. N Engl J Med 2009;360(13):1351-1354.

Bartels H (1996) Transrektale Prostatasonographie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth BM, Wolf U (2010). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Robert-Koch-Institut, Berlin. 2010:98-102.

Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE, Scandinavian Prostate Cancer Group Stufy No. 4 (2005). Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005;352:1977-1984.

Bolla M, et al. (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 2005;366(9485):572-8.

Boorjian SA, Eastham JA, Graefen M, et al. (2012). A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. Eur Urol 2012;61:664-675.

Brawley OW (2012). Prostate cancer epidemiology in the United States. World J Urol 2012;30(2):195-200.

Brimo F, Montironi R, Egevad L, Erbersdobler A, Line DW, Nelson JB, Rubing MA, Kwasth T, Amini M, Epstein JI (2013). Contemporary Grading for Prostate Cancer: Implications for Patient Care. Eur Urol 2013;63:892-901.

Briganti, A et al. (2006). Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. BJU Int 2006;98(4):788-793.

Budäus L, Isbarn H, Schlomm T, et al. (2009). Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy. Eur Urol 2009;56:317-324.

Budäus L, Spethmann J, Isbarn H, et al. (2011). Inverse stage migration in patients undergoing radical prostatectomy: results of 8916 European patients treated within the last decade. BJU Int 2011;108:1256-1261.

Bundesministerium für Gesundheit (2014) Früherkennung und Vorsorge. URL: http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/leistungen/frueherkennung-vorsorgeleistungen.html (Stand 24.04.2014; 10:32)

Cangiano TG, Litwin MS, Naitoh J, Dorey F, deKernion JB (1999). Intraoperative frozen section monitoring of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. J Urol 1999;162:655-658.

Cao D, Kibel AS, Gao F, Tao Y, Humphrey PA (2010). The Gleason Score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence. Am J Surg Pathol 2010;34:994-1001.

Chuang AY, Epstein JI (2008) Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ-confined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. Am J Surg PAthol 2008;32:1201-6.

Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss NS (1999). Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. J Urol 1999;161:152-155.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280:969-974.

Dehejia RH, Wahba S (2002). Propensity score matching methods for nonexperimental causal studies. Review of Economics and Statistics 2002;84:151-61.

Dillenburg W, Poulakis V, Witzsch U, et al. (2005). Laparoscopic radical prostatectomy: the value of intraoperative frozen sections. Eur Urol 2005;48:614-621.

Eeles RA, Olama AA, Benloch S, Saunders EJ, et al. (2013). Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. Nat Genet 2013;45:385-91.

Eichelberg C, Ebersdobler A, Haese A, et al. (2006). Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy. Eur Urol 2006:49:1011-1018.

Eichelberg C, Ebersdobler A, Michl U, et al. (2007). Nerve distribution along the prostatic capsule. Eur Urol 2007;51:105-111.

Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J (2006). Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol 2006;175:1605-1612.

Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK (1994) Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. J Urol 1994;152:1520-1525.

Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F (2004). The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(3):340-345.

Epstein JI (1994). The prostate and seminal vesicles. Sternberg SS Diagnostic surgical pathology, vol 2, 2nd edn. Raven, New York, 1994; 191-203.

Epstein JI (1996). The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens. Cancer 1996;78:350-356.

Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB (1998). Nonpalpable stage T1c prostate cancer prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. J Urol 1998;160:2407-2411.

Epstein JI, et al. (2006). Update on the Gleason Grading System for Prostate Cancer: Results of an International Consensus Conference of Urologic Pathologists. Advances in Anatomic Pathology, 2006;13(1):57-59.

Even-Sapir E, et al. (2006). The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med 2006;47(2):287-297.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49(6):1374-403.

Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Presti JC , Amling CL, Elashoff D, Terris MK (2004). Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. J Clin Oncol 2004;22:446-453.

Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. (2009). Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 2009;55:1037-107563.

Fromont G, Baumert H, Cathelineau X, Rozet F, Validire P, Vallancien G (2003). Intraoperative frozen section analysis during nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: feasibily study. J Urol 2003;170:1843-6.

Gilitzer R, Thuroff C, Fandel T, et al. (2010). Intraoperative peripheral frozen sections do not significantly affect prognosis after nerve-sparing radical prostatectomy for prostate

cancer. BJU Int 2011;107:755-9.

Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC (2007) Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. Int J Cancer. 2007;121(7):1571–1578.

Gleason DF (1992). Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol 1992;23:273-279.

Goharderakhshan RZ, Sudilovsky D, Carroll LA, Grossfeld GD, Marn R, Carroll PR (2002). Utility of intraoperative frozen section analysis of surgical margins in region of neurovascular bundles at radical prostatectomy. Urology 2002;59:709-714.

Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS (2004). Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? BJU Int 2004;94(3):299-302.

Graefen M, Haese A, Pichlmeier U et al. (2001). A validated strategy for side specific prediction of organ confounded prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. J Urol 2001;165:857-863.

Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la RG (2008). The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol 2008;15(1):3866-3871.

Haese A, Graefen M, Schlomm T, Steuber T, Salomon G, Michl U, Budäus L, Heinzer H, Huland H (2013). The Martini-Clinic technique of open radical retropubic prostatectomy. HMJ 2013;6:133-140.

Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M (2012). Die Geschichte der Prostatektomie – Von den Anfängen bis DaVinci. Aktuel Urol 2012;43(04): 228-230.

Hautmann R, Graefen M (2010). Urologie. 4. Aufl. Springer, Heidelberg 2010;244-245.

Hautmann R, Mersdorf A, Kramer W, Jonas D (2010). Urologie. 4. Aufl. Springer, Heidelberg 2010;17-23.

Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Liff J, Schwartz AG, Hoover RN, Fraumeni JF (2000) Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. Br J Cancer 2000;82:718-725.

Heinrich E, Schon G, Schiefelbein F, Michel MS, Trojan L (2010). Clinical impact of intraoperative frozen sections during radical prostatectomy. World J Urol 2010;28:709-713.

Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH et al. (2006). Metastatic patterns in adenocarcinoma. Cancer 2006;106:1624–1633.

Holm HH, Juul N, Pedersen JF et al. (1983). Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol 1983;130:283–286.

Hsing AQ, Tsao L, Devesa SS (2000). International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. Int J Cancer 2000;85:60-67.

Huang JG, Pedersen J, Hong MK et al. (2013). Presence or absence of a positive pathological margin outperforms any other margin-associated variable in predicting clinically relevant biochemical recurrence in Gleason 7 prostate cancer. BJU Int 2013;111:921-7.

Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D (2010). Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. Cancer 2010;116:1406-1418.

James ND, Sydes MR, Clarke MW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, De BJ, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C,

Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, LaingR, McKinna F, McLAren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Sriari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostatce cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controllet trial. Lancet 2016;387(10024):1163-77.

Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C (2013). Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.

Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee, AK, Pollack A (2008). Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(1):67-74.

Le Marchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, Myers BC, Hirohata T (1994). Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study. Epidemiology 1994;5(3):276-82.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0 (2016) AWMF Registernummer: 043/022OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html (Stand: 31.03.2017; 12:05)

Lepor H, Kaci L (2004). Role of intraoperative biopsies during radical retropubic prostatectomy. Urology 2004;63:499-502.

Loeb S, Schaeffer EM, Epstein JI (2010). The vanishing cancer phenomenon. Urology 2010;76:605-607.

Luboldt H, Rubben H (2000). PSA - Früherkennung des Prostatakarzinoms. Urologe A 2000;39:22-26.

McNeal JE (1981). The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981;2(1):35-49.

McNeal JE (1988). Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988;12(8):619-633.

Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, Manel P, Oh SJ, Ahyai S, et al. (2016). Nerve-sparing surgergy technique, not the preservation oft he neurovascular bundles, leads to improved long-term continence rates after radical prostatectomy. Eur Urol 2016;96(4):584-9.

Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, Strasser H, Bartsch G, Moser P, Halpern EJ, Gradl J, Aigner F, Pallwein L, Frauscher F (2007). A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. Prostate 2007;67:1537-1542.

Mostofi FK, Davis CH Jr, Sesterhenn IA (1992). Pathology of carcinoma of the prostate. Cancer 1992; 70:235-253

Mundy GR (2002). Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat Rev Cancer 2002;2:584-593.

Nagao M (1999). A new approach to risk estimation of food-borne carcinogens - heterocyclic amines - based on molecular information.Mutat Res 1999;16;431(1):3-12.

Nomura AM, Kolonel LN (1991). Prostate cancer: a current perspective. Epdimiol Rev 1991;13:200-227.

Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT (2010). Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population

based cohort study in Denmark (1999–2007). J Urol 2010:184;162–167.

Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, Mori M, Sakauchi F, Washio M, Ito Y, Suzuki K, Wakai K, Tamakoshi A, JACC Study Group (2004). Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. Cancer Sci 2004;95(1):65-71.

Palisaar RJ, Noldes J, Grafen M, Ebersdobler A, Haese A, Huland H (2009). Influence of nerve-sparing (NS) during radial prostatectomy (RP) on margin status and biochemical failure. Eur Urol 2005;47:176-184.

Paget (1889). The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Lancet 1889;1:571-573.

Parker C (2004). Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. Lancet Oncol 2004;5(2):101-106.

Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B (2009). Periurethral stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes. Eur Urol 2009;56:472-478.

Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, et al. (2011). Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol 2011;59:702-707.

Rabbani F, Vora KC, Yunis LH, et al. (2009). Biochemical recurrence rate in patients with positive surgical margins at radical prostatectomy with further negative tissue. BJU Int 2009;104:605-610.

Reynard J, Brewster S, Biers S (2006). Oxford Handbook of Urology, 1. Aufl., Oxford University Press, New York: 193-195, 199.

Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H (2006). Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(4):965-674.

Robert Koch-Institut (2007). Prostataerkrankungen, Reihe Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Prostataerkrankungen. Heft 36. 2007;36:8.

Roodman GD (2004). Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med 2004; 350:1655-1664.

Sauter G et al. (2016). Clinical utility of quantitative Gleason Grading in prostate biopsies and prostatectomy specimens. Eur Urol 2016;69:592-8.

Sauter G et al. (2017).Integrating tertiary Gleason 5 patterns into quantitative Gleason Grading in prostate biopsies and prostatectomy specimens. Eur Urol 2017, http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.01.015 (Stand 19.12.2017, 19.25)

Schatloff O, Chauhan S, Sivaraman A, Kameh D, Palmer KJ, Patel VR (2012). Anatomic grading of nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2012;61:796-802.

Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, et al. (2011). Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. Eur Urol 2011;60:320-329.

Schlomm T, Tennstedt P, Huxhold C, et al. (2012). Neurovascular structure-adjacent frozen-section examinaton (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;62:333-340.

Schröder FH, Van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. (1998).W Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 2.1998;90(23):1817-1823.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2005) Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Hals und Innere Organe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005:172,256,284,304,318.

Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS (2000) Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. J Clin Oncol 2000;18:847-853.

Shimizu H, Ross, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM (1991) Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. Br J Cancer 1991;63:963-966.

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2009). TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.

Stanford JL, Ostrander EA (2001). Familial prostate cancer. Epidemiol Rev 2001;23:19-23.

Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ Jr, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA (2004). Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Urol 2004;Dec;172(6 Pt 1):2239-43

Steuber T, Erbersdobler, A, Graefen M, Haese A, Huland H, Karakiewicz PI (2006). Comparative assessment of the 1992 and 2002 pathologic T3 substages for the prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy. Cancer 2006;106:775-782.

Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. (2006). Validation of nomogram for prediction of side specific extracapsular etension at radical prostatectomy. J Urol 2006;175:939-944.

Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS (2015). Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormon-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015;373(8):737-46.

Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, et al. (2011). Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neutral-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). BJU Int 2011;108:984-92.

Tsuboi T, Ohori M, Kuroiwa K, et al. (2005). Is intraoperative frozen section analysis an efficient way to reduce positive surgical margins? Urology 2005;66:1287-1291.

Union Internationale Contre le Cancer (1982) Klinische Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York.

Weischenfeldt J, et al. (2013). Integrative genomic analyses reveal an androgen-driven somatic alteration landscape in early-onset prostate cancer. Cancer Cell 2013,11;23(2)159-70.

Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, et al. (2008). Secondary therapy, metastatic progression, and cancer specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. Eur Urol 2008;53:950-959.

Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, et al. (2009). Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. Eur Urol 2009;55:87-99.

Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder EL (1991) Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. Int J Epidemiol 1991;20:76-81.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Schlomm für die Bereitstellung des Themas und die gute Betreuung bedanken. Außerdem danke ich Dr. Pierre Tennstedt für die großartige und geduldige Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Gewidmet ist diese Arbeit meinen beiden Großmüttern, deren Leben und Einfluss meinen medizinischen Weg begründet haben.

Von Herzen danke ich meinem wundervollen Mann Nils für seine Liebe und Unterstützung, für seinen Ansporn und seine Geduld, und vor allem für unsere wunderbare Tochter Ada.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder für all ihre Liebe und die lange und vielfältige Unterstützung.

12 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

13 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.

Caroline Schwachulla