

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martiniklinik am UKE GmbH
Privates Prostatakarzinomzentrum in Hamburg
Leitende Ärzte
Prof. Dr. med. Hartwig Huland
Prof. Dr. med. Markus Graefen
Prof. Dr. med. Derya Tilki

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

Einfluss der Kontaktstreckenlänge und des Gleason-Scores am positiven chirurgischen Resektionsrand auf die biochemische Rezidivrate beim organbegrenzten Prostatakarzinom

Dissertation

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

vorgelegt von
Gilberto Antunes Coxilha
aus Hamburg

Hamburg 2020

Ich widme diese Arbeit
meiner Familie

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 22.06.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: Prof. Dr. Derya Tilki

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: Prof. Dr. Annette Lebeau

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Fragestellung und Zielsetzung	5
1.2. Epidemiologie des Prostatakarzinoms	6
1.3. Ätiologie und Risikofaktoren	7
1.4. Anatomie und Funktion der Prostata	8
1.5. Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms	9
1.5.1. Prostataspezifisches Antigen (PSA)	10
1.5.2. Digital rektale Untersuchung	10
1.5.3. Transrektaler Ultraschall (TRUS)	11
1.5.4. Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata	11
1.5.5. Prostatastanzbiopsie	12
1.6. Histopathologie und Stadienbestimmung	12
1.6.1. Gleason-Grading	13
1.6.3. Residualtumor-Klassifikation	16
1.6.4. Klinisches Staging und Risiko-Klassifizierung	16
1.7. Primäre Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms	17
1.7.1. Operative Therapie	18
1.7.2. Neurovascular Structure-adjacent Frozen-section-Examination (NeuroSAFE)-Technik	19
1.7.3. Histopathologie des positiven chirurgischen Resektionsrands	20
1.8. Adjuvante Therapieformen	20
1.8.1. Perkutane Strahlentherapie	21
1.8.2. Androgendeprivationstherapie	21
1.8.3. Adjuvante Kombination aus Strahlen- und Androgendeprivationstherapie	21
1.9. Nachsorge des Prostatakarzinoms	22
1.10. Biochemisches Rezidiv (BCR)	23
1.10.1. Therapieoptionen des biochemischen Rezidivs	24
2. Patienten und Methoden	26
2.1. Studienpopulation	26
2.2. Datenerhebung	26

2.3.	Tumorparameter und primärer Endpunkt	27
2.4.	Statistische Analysen	27
3.	Ergebnisse	28
3.1.	Deskriptive Statistik	28
3.2.	Auswirkungen des PSM auf das biochemisch-rezidivfreie Überleben	29
3.2.1.	Stratifizierung der einzelnen PSM-Parameter	29
3.3.	Uni- und multivariable Regressionsanalyse zur Prädiktion eines biochemischen Rezidivs	32
3.4.	Multivariable Subgruppenanalyse zur Prädiktion eines biochemischen Rezidivs bei Patienten mit PSM	33
4.	Diskussion	34
5.	Fazit	37
6.	Zusammenfassung	38
7.	Summary	39
8.	Abkürzungsverzeichnis	40
9.	Literaturverzeichnis	42
10.	Danksagung	49
11.	Lebenslauf	50
12.	Eidesstaatliche Versicherung	51

1. Einleitung

1.1. Fragestellung und Zielsetzung

Das Prostatakarzinom stellt in Deutschland die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern dar. Trotz diagnostischer Früherkennungsuntersuchungen und kurativ intendierter Therapiemöglichkeiten entwickelt sich bei einem Teil der Patienten ein Tumorrezidiv, das zu einer Verschlechterung der Prognose beitragen kann.

Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption beim organbegrenzten Prostatakarzinom. Nach radikaler chirurgischer Resektion eines solchen Tumors ist die Befundung des Residualstatus (R-Status) durch den Pathologen ein essentieller Bestandteil in der histologischen Aufarbeitung des Prostatektomiepräparats [1]. Das Auftreten eines positiven chirurgischen Schnittrandes (*positive surgical margin*, PSM) beim organbegrenzten Prostatakarzinom liegt in spezialisierten „high-volume“-Zentren wie das Johns Hopkins Brady Urological Institute (Baltimore, USA), das Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York, USA) oder das Florida Hospital Cancer Institute (Orlando, USA) bei ca. 10% [2-5]. Der Nachweis eines positiven chirurgischen Schnittrandes kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs und damit auch die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression erhöhen. Ca. 20-25% der Patienten mit PSM erleiden ein biochemisches Rezidiv (*biochemical recurrence*, BCR) und werden ggf. einer *Salvage*-Bestrahlung oder einer medikamentösen Androgendeprivationstherapie zugeführt [6].

Bei der histopathologischen Charakterisierung des PSM sind sowohl quantitative als auch qualitative Aspekte zu berücksichtigen. Neben Angaben zur Längenausdehnung und zur Uni- bzw. Multifokalität eines PSM soll auch der vorherrschende Gleason-Grad am PSM untersucht und in der histopathologischen Befundung aufgeführt werden. Es stellt sich die Frage, inwiefern die Ausprägung dieser Merkmale und Parameter des PSM mit dem Rezidivrisiko nach Prostatektomie korrelieren.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, einzelne Parameter des positiven chirurgischen Schnittrandes beim organbegrenzten Prostatakarzinom hinsichtlich ihres prädiktiven Werts auf die Entstehung eines biochemischen Rezidivs zu evaluieren. Die Detektion von Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv ist von Interesse, um die Patienten zu identifizieren, die am ehesten von einer frühzeitigen *Salvage*-Bestrahlung profitieren würden.

1.2. Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Mit einer Inzidenz von knapp 57.400 Neuerkrankungen im Jahr stellt das Prostatakarzinom in Deutschland die häufigste Krebserkrankung bei Männern dar und macht bei diesen ca. ein Viertel aller Krebsneuerkrankungen aus. Die krebsspezifische Mortalität liegt bei ca. 11,4 %. Damit ist das Prostatakarzinom bei Männern, im Vergleich zu anderen malignen Tumorentitäten, die zweithäufigste Krebstodesursache und hat inzwischen das Kolonkarzinom überholt [7].

Die Verwendung des PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Tests in der Früherkennung des Prostatakarzinoms führte Ende des letzten Jahrtausends zu einer rapiden Steigerung seiner Inzidenz und löste das Bronchialkarzinom bei Männern als die häufigste Krebserkrankung ab. Die Mortalitätsrate veränderte sich hierdurch kaum und zeigte sich seit 2007 stabil, was zu einer Relativierung der Bedeutung des PSA-Tests und zu dessen abnehmenden Verwendung führte. Folglich zeigte sich die Inzidenz des Prostatakarzinoms seit ca. 2011 wieder leicht rückläufig (**Abb.1**).

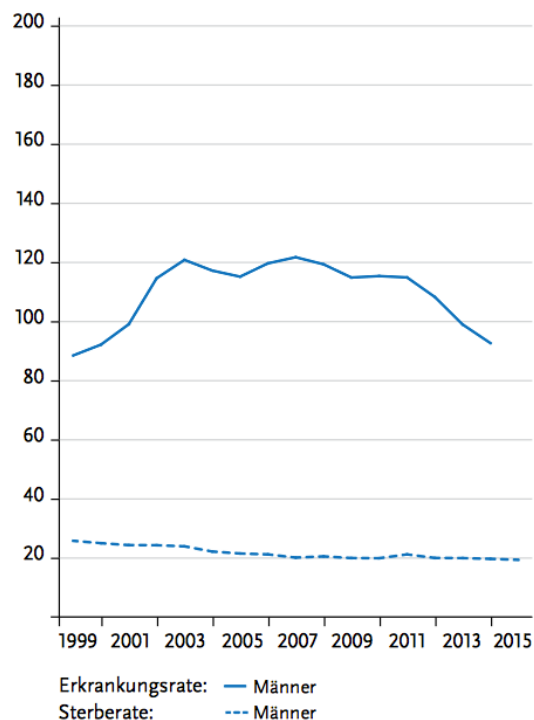


Abb. 1 Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten des Prostatakarzinoms, Deutschland 1999 – 2014/2015, je 100.000 (Europastandard) [7]

Das Risiko im Laufe seines Lebens an einem Prostatakarzinom zu erkranken, steigt mit dem Lebensalter an. Aus Autopsie-Studien ist bekannt, dass die Prävalenz des

Prostatakarzinoms bei Männern zwischen 60-80 Jahren bei ca. 50-64% liegt. Allerdings ist das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben, mit höchstens 3,8% vergleichsweise gering. Dies liegt zum einen daran, dass in diesem Patientenkollektiv mit einem relevanten Anteil sogenannter klinisch insignifikanter Prostatakarzinome zu rechnen ist, die keinen Krankheitsprogress zeigen. Zum anderen werden infolge von Früherkennungsuntersuchungen 75% der Prostatakarzinome in einem organbegrenzten Stadium diagnostiziert, was eine rechtzeitige Behandlung ermöglicht und zu einer 5-Jahres-Überlebensrate von 91% führt (**Abb.2**).

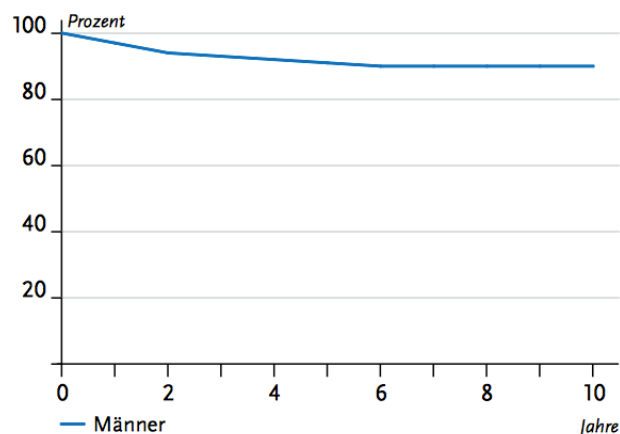


Abb. 2 Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms, Deutschland 2013 – 2014 [7]

1.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ursachen für die Entstehung eines Prostatakarzinoms sind bisher weitgehend unbekannt. Außerdem ist noch ungeklärt, welche Faktoren den Differenzierungsgrad eines Prostatakarzinoms beeinflussen.

Der Zusammenhang zwischen einem spezifischen Karzinogen und der daraus resultierenden Grunderkrankung, wie z.B. dem Nikotinabusus beim Bronchial- oder Urothelkarzinom, fehlt beim Prostatakarzinom. Dennoch gibt es Risikofaktoren, die die Entstehung eines Prostatakarzinoms wahrscheinlicher machen. Hierzu gehört in erster Linie ein ansteigendes Lebensalter; der Gipfel der Inzidenz liegt in der Altersgruppe der über 70-Jährigen [7]. Auch genetische Veranlagungen, ethnische Herkunft und entzündliche Prozesse innerhalb der Prostata können das Auftreten eines Prostatakarzinoms beeinflussen. Männer, deren Brüder oder Väter von einem

Prostatakarzinom betroffen waren, haben ein doppelt so hohes Risiko daran zu erkranken. Darüber hinaus steigt das relative Prostatakrebsrisiko mit zunehmender genetischer Übereinstimmung zum betroffenen Verwandten und mit der Höhe der Anzahl von Erkrankungen innerhalb der Familie [8]. In Bezug auf die ethnische Herkunft wurde sowohl ein Ost-West-Gefälle zugunsten der asiatischen Länder als auch ein Nord-Süd-Gefälle zugunsten südeuropäischer Nationen beobachtet. Die Ursache hierfür liegt weniger an der Ethnie selbst, sondern eher an damit verknüpften ernährungsbedingten und sozioökonomischen Faktoren [9]. Ferner sind hormonelle Einflüsse bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms zu berücksichtigen. Dihydrotestosteron ist ein wichtiger Wachstumsfaktor für die Prostata und bei der Entwicklung eines Prostatakarzinoms vermutlich beteiligt [10]. Dies stützt sich auch auf die Beobachtung, dass in Abwesenheit männlicher Sexualhormone, z.B. bei Eunuchen, kein Prostatakrebs entsteht. Noch bevor die sogenannte androgen-sensitive Phase eintritt, sind chronische Entzündungsreaktionen ursächlich mit der Entstehung von Mutationen verknüpft. Sexuell übertragbare Harnwegsinfektionen und Prostatitiden scheinen das Risiko um den Faktor 1,5 bzw. 1,6 zu erhöhen [11].

1.4. Anatomie und Funktion der Prostata

Die Prostata ist Teil der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, zu denen auch die Samenblasen und die Cowper'schen Drüsen gezählt werden. Topographisch liegt die Prostata caudal der Harnblase sowie anterior zum Rektum. Sie ummantelt den proximalsten Anteil der Harnröhre auf einer Strecke von ca. 3 cm, noch bevor die Harnröhre in die Harnblase einmündet. Als Prostata-Apex wird die auf den äußeren Schließmuskel zulaufende, kegelförmig Spitze der Prostata bezeichnet und als Prostata-Basis der Anteil, der der Harnblasenwand zugewandt ist, [12]. Die Größe beträgt ca. 20-25 ccm, wobei durch eine benigne Prostatahyperplasie im Alter eine deutliche Größenzunahme (> 25 ccm) entstehen kann. Die 1981 von John E. McNeal beschriebene zonale Aufteilung der Prostata berücksichtigt embryologische und pathologische Aspekte und wird nach wie vor verwendet (**Abb. 3**). Die periphere Zone (PZ) beinhaltet den äußeren, kapselnahen Bereich, die Transitionalzone (TZ, auch perurethrale Mantelzone genannt) umringt die Harnröhre vom *Colliculus seminalis* (Samenhügel) bis zum Harnblasenhals, die Innenzone (CZ) liegt unterhalb der Transitionalzone und umfasst die *Ductus ejaculatores* (Ausführungsgänge der

Samenblasen). Das anteriore fibromuskuläre Stroma (AFS) befindet sich ventral der periurethralen Transitionalzone [13]. Die Prostata wird größtenteils durch eine bindegewebige Pseudokapsel begrenzt. Apikal und basal am Übergang zur Harnblase fehlt diese hingegen.

70 bis 75 % der Prostatakarzinome entstehen in der peripheren Zone, nur ca. 10% in der zentralen Zone und 15-20% in der Transitionalzone. Letztere werden meist inzidentell bei der histologischen Aufarbeitung von transurethral reseziertem Prostatagewebe diagnostiziert.

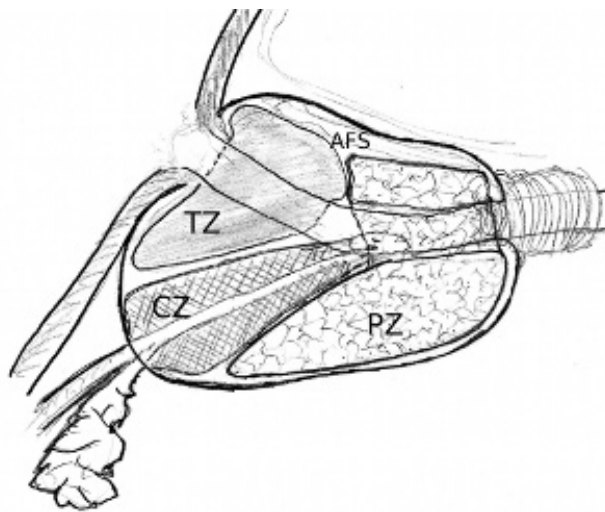


Abb. 3 Zonale Einteilung der Prostata nach McNeal (Abkürzungen: PZ - Peripheral Zone; TZ - Transitional Zone; CZ - Central Zone; AFS - Anterior Fibromuscular Stroma) [13]

Als exokrine Drüse besteht die Funktion der Prostata in der Bereitstellung eines sauren, enzymhaltigen Sekrets, welches ca. 30 % des Ejakulats ausmacht. Die biochemischen Bestandteile des Sekrets tragen unter anderem zur Stimulation des Uterus, Verflüssigung des Spermas, und Motilität der Spermien bei.

1.5. Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms

Im Rahmen der urologischen Prostatakrebsvorsorge werden die digital rektale Untersuchung der Prostata und die Bestimmung des PSA-Werts im Serum herangezogen [14]. Bei suspekter Befundlage kann vor Durchführung einer Prostatastanzbiopsie eine Bildgebung mittels transrektalen Ultraschalles (TRUS) und

multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata empfohlen werden. Zur Sicherung der Diagnose eines Prostatakarzinoms ist eine Stanzbiopsie der Prostata erforderlich. Die Durchführung der genannten Bildgebung kann suspekte Läsionen innerhalb der Prostata identifizieren und die Detektionsrate eines Prostatakarzinoms durch eine zielgerichtete Gewebeprobenentnahme erhöhen.

1.5.1. Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Als Tumormarker nimmt der PSA-Wert sowohl in der Früherkennung und Risikostratifizierung als auch während der Therapie und Nachsorge des Prostatakarzinoms eine zentrale Rolle ein. Biochemisch gesehen stellt das PSA ein Glykoprotein dar, welches vom Drüsenepithel der Prostata gebildet und eine enzymatische Funktion bei der Liquifizierung der Seminalflüssigkeit übernimmt [15]. Erhöhungen des PSA-Werts im Serum sind nicht pathognomonisch für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, sondern können auch auf einer benignen Ursache wie einer Prostatahyperplasie oder einer Prostatitis beruhen. Der einst von Catalona et al. [16] festgelegte Schwellenwert von 4 ng/ml ist relativiert und durch altersadaptierte Grenzwerte ergänzt worden, da mit fortschreitendem Alter benigne Prostataerkrankungen zu einer Erhöhung des PSA-Werts beitragen können [17-19]. Demgegenüber kann in der Altersgruppe der 40-60-Jährigen ein PSA-Wert zwischen 2,5 und 3 ng/ml bereits als suspekt gewertet werden. Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und -Dichte sowie der Quotient aus Gesamt-PSA und nicht proteingebundenem PSA (freies PSA, fPSA) sind weitere Parameter, die für die Indikationsstellung einer Prostatastanzbiopsie herangezogen werden [20-23]. Ein PSA-fPSA-Quotient von unter 0,2 und eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von $> 0,75$ ng/ml/Jahr werden als suspekt eingestuft.

1.5.2. Digital rektale Untersuchung

Für die Früherkennung des Prostatakarzinoms wird das Ertasten der Prostata durch die digital-rektale Untersuchung (DRU) empfohlen. Hierbei wird die Oberflächenbeschaffenheit und Konsistenz der Prostata, sowie die Verschieblichkeit der rektalen Schleimhaut beurteilt. Stark indurierte Knoten der Prostata werden als verdächtig eingestuft. Die DRU ermöglicht darüber hinaus die Befundung des klinischen T-Stadiums eines Prostatakarzinoms.

Trotz einer niedrigen Sensitivität von ca. 59 % ist die hohe Spezifität des Tests von bis zu 94% und dem negativen prädiktiven Wert von bis zu 99% hervorzuheben, wobei die Testgüte der DRU stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist [24]. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass nicht jedes Prostatakarzinom PSA exprimiert und ggf. erst durch die DRU erkannt wird.

1.5.3. Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der transrektale Ultraschall erfolgt üblicherweise mit einer Ultraschallfrequenz von 7,5 MHz und stellt die Prostata sowohl in horizontaler als auch sagittaler Ebene dar. Neben der Einschätzung des echogenen Binnenmusters und der Randbeschaffenheit der Prostata, werden auch extraprostatistische Strukturen wie der Harnblasenboden und die Samenblasen beurteilt. Der TRUS erlaubt eine genaue Volumetrie der Prostata, was für die Bewertung des PSA-Wertes von Interesse sein kann. Prostatakarzinome stellen sich im Ultraschall häufig als hypoechogene Bezirke in der peripheren Zone der Prostata dar, dennoch ist nicht jedes hypoechogene Areal mit einem Prostatakarzinom gleichzusetzen. Bei der Biopsie einer solchen echoarmen Läsion lässt sich nur in 18-57 % der Fälle ein Karzinom nachweisen [25]. In der Literatur schwankt die Sensitivität zwischen 15 und 96% und die Spezifität zwischen 46 und 93% [26-28]. Darüber hinaus nehmen einige maligne Läsionen auch isoechogene oder echoreiche Muster an, was die sonographische Prostatakarzinomdetektion zusätzlich erschwert. Trotz allem nimmt der TRUS in der Prostatakarzinomdiagnostik eine wesentliche Rolle ein, da Stanzbiopsien der Prostata in der Regel TRUS-gesteuert entnommen werden.

1.5.4. Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata

Sowohl in der Früherkennung als auch im lokalen Staging des Prostatakarzinoms hat die mpMRT der Prostata einen besonderen Stellenwert in der Diagnostik entwickelt [29]. Durch die Anwendung drei unterschiedlicher MR-Sequenzen ergeben sich spezifische Bildkontraste, die Rückschlüsse auf Gewebeeigenschaften der Prostata und die Dignität einzelner Herdbefunde zulassen. Das Klassifikationssystem PI-RADS (Prostate Imaging and Reporting System) bewertet intraprostatistische Herdläsionen mit einem Score von 1 bis 5. Das Vorliegen eines signifikanten Prostatakarzinoms ist bei einem PI-RADS-Score von 1-2 unwahrscheinlich, bei einem Wert von 4 hingegen wahrscheinlich und bei einem Score von 5 sehr wahrscheinlich. Bei einem PI-RADS-

Score von 3 ist eine genaue Unterscheidung zwischen einer eher malignen bzw. benignen Läsion nicht möglich [30]. Durch das festgelegte Befundungsprotokoll soll eine vereinheitlichte Interpretation von intraprostatistischen Herdläsionen ermöglicht und die *Interobserver*-Variabilität reduziert werden.

Die mpMRT dient als Hilfestellung bei der Indikationsstellung und Durchführung einer Prostatastanzbiopsie und erhöht damit die Detektionsrate signifikanter Prostatakarzinome [31].

1.5.5. Prostatastanzbiopsie

Die Durchführung einer Prostatastanzbiopsie erfolgt in der Regel TRUS-gesteuert und ist essentiell für die Sicherung der Diagnose eines Prostatakarzinoms. Die aktuelle S3-Leitlinie sieht als Indikation für eine Prostatabiopsie das Vorliegen von mindestens einer der folgenden Kriterien vor: ein kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation (unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren), ein karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung oder ein auffälliger PSA-Anstieg. Die 1989 von Hodge et al. beschriebene Sextantenbiopsie bestand ursprünglich in der Entnahme von drei Gewebeproben aus jedem Prostataseitenlappen (apikal, mittig und basal), [32]. Durch weitere Biopsien lateral nahe der Organkapsel konstatierte man später eine Steigerung der Sensitivität, was zu der gängigen Empfehlung der randomisierten Entnahme von mindestens 10-12 Stanzzyllindern führte [33]. Zusätzlich sollen sowohl palpatorisch suspekte als auch sonographisch sowie MRT-morphologisch auffällige Areale gezielt biopsiert werden. Die Kombination aus einer randomisierten und einer MRT-gestützten gezielten Biopsie ist mit einer höheren Detektionsrate vergesellschaftet als einer der beiden Methoden alleine [34-36].

1.6. Histopathologie und Stadienbestimmung

Das azinäre Adenokarzinom ist mit Abstand der häufigste Phänotyp des Prostatakarzinoms. Es geht aus entarteten, sekretorischen Epithelzellen der Prostata hervor und macht ca. 97% aller Prostatakarzinome aus. Histologische Subtypen stellen das duktales, intraduktales oder neuroendokrin differenzierte Adenokarzinom dar. Die übrigen Karzinome epithelialen Ursprungs sind urothelialer oder plattenepithelialer

Herkunft. Besonders selten sind nicht-epitheliale Prostatatumore wie Leiomyo-, Rhabdomyo- oder Fibrosarkome [37].

1.6.1. Gleason-Grading

Zur Beurteilung des Aggressivitätstyps führte der US-amerikanische Pathologe Donald Gleason Mitte der 1960er Jahre eine Klassifizierung ein, die unterschiedliche Architekturstörungen von Prostatadrüsen beim Prostatakarzinom eingruppiert. Er bewertete diese und ordnete sie einem Gleason-Grad von 1 bis 5 zu: je höher der Wert, desto höher der Grad der Entdifferenzierung des Tumors. Die Gleason-Muster 1 und 2 ähneln dem ursprünglichen Prostatagewebe am meisten und kommen beim Prostatakarzinom selten vor, so dass sie in der kontemporären Befundung durch die Pathologen keine Berücksichtigung mehr finden. In der Praxis werden die Gleason-Grade 3 bis 5 verwendet, wobei der Gleason-Grad 5 ein entdifferenziertes Tumorgewebe beschreibt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erklärte dieses Gradierungssystem 2004 zum globalen Standard.

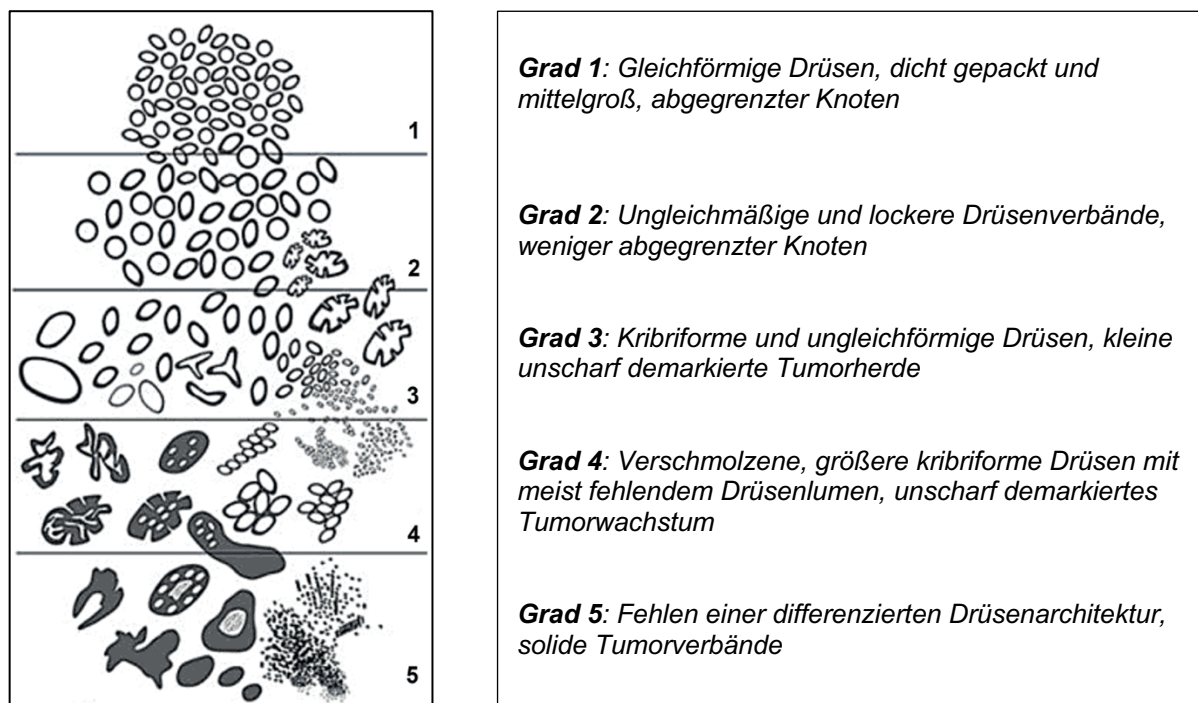


Abb. 4 Histopathologische Einteilung nach Gleason, modifiziert nach Epstein et al. [38]

Der Gleason-Score setzt sich aus der Addition des primären und sekundären Gleason-Musters zusammen. Der am häufigsten angetroffene Gleason-Grad wird als primäres Muster klassifiziert und in der arithmetischen Darstellung als erstes genannt. Das sekundäre Muster unterscheidet sich je nach dem Präparat, das zur Befundung vorliegt (Prostatastanziobiopsie- oder Prostatatektomiepräparat). Bei ersterem spiegelt das sekundäre Muster den entdifferenziertesten Gleason-Grad wider, der angetroffen wurde. Beim Prostatektomiepräparat wird hingegen der am zweithäufigsten beobachtete Gleason-Grad als das sekundäre Muster angegeben. Findet sich im gesamten Präparat nur ein identischer Gleason-Grad, kann dieser bei der Angabe des Gleason-Scores auch zweimal verwendet werden (z.B. 3+3 oder 4+4). Ein tertiärer Gleason-Grad kann angegeben werden, wenn sich zusätzlich noch kleinere Anteile eines noch höheren Gleason-Grads aufweisen lassen [38].

Dem Gleason-Score kommt eine besondere prognostische Bedeutung zu. Bei der letzten Aktualisierung des Gleason-Gratings 2014 nach ISUP (*International Society of Urological Pathology*) wurde ein neues, fünfstufiges prognostisches Gruppensystem für das Adenokarzinom der Prostata etabliert. Zur Vereinfachung der Risikostratifizierung werden hierbei einzelne Gleason-Scores mit verwandtem Aggressivitätstyp in einer Prognosegruppe zusammengefasst. Des Weiteren wird die klinisch relevante Unterscheidung zwischen einem Gleason-Score 3+4 und 4+3 beachtet und entsprechend einer eigenen ISUP-Gruppe zugeordnet [38].

ISUP/WHO Grad Gruppen beim Prostatakarzinom	
ISUP/WHO Grad	Gleason score
1	3+3 = 6
2	3+4 = 7
3	4+3 = 7
4	4+4 = 8
	3+5 = 8
	5+3 = 8
5	9 – 10

Tab. 1 Fünfstufiges prognostisches Gruppensystem des Prostatakarzinoms nach ISUP [38]

1.6.2. Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation

Zur Beschreibung der anatomischen Ausbreitung eines Prostatakarzinoms wird die TNM-Klassifikation verwendet. Diese beinhaltet Angaben über die Ausprägung des Primärtumors (T), über das Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N), sowie Fernmetastasen (M). Es kann kenntlich gemacht werden, ob der Befund klinisch (c) oder histopathologisch (p) erhoben wurde.

Primärtumor		
Tx		Primärtumor nicht beurteilbar
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1		Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
	T1a	Inzidenteller Tumor in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
	T1b	Inzidenteller Tumor in mehr als 5% des resezierten Gewebes
	T1c	Durch Nadelbiopsie diagnostizierter Tumor
T2		Organbegrenzter Tumor
	T2a	Der Tumor befällt die Hälfte eines Seitenlappens oder weniger
	T2b	Der Tumor befällt mehr als 50 % eines Seitenlappens
	T2c	Der Tumor befällt beide Seitenlappen
T3		Extrakapsuläres Tumorwachstum
	T3a	Ein- oder beidseitige extrakapsuläre Tumorausbreitung, ggf. mikroskopische Infiltration des Blasenhalses
	T3b	Der Tumor infiltriert eine oder beide Samenblasen
T4		Der Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen wie Rektum, Sphinkter externus, Levatormuskel, Beckenwand
Regionäre Lymphknoten		
Nx		Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Metastasen in den regionären Lymphknoten
Fernmetastasen		
M0		Keine Fernmetastasen

M1		Fernmetastasen
	M1a	Metastasen in nicht regionären Lymphknoten
	M1b	Knochenmetastasen
	M1c	Metastasen in anderen Lokalisationen

Tab. 2 *TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC (Union International Contre le Cancer) 2017*

In der aktuellen TNM-Klassifikation ist eine Unterteilung des pT2-Stadiums nicht vorgesehen, da das Ausmaß der intraprostatistischen Tumorverteilung vermutlich keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose hat [39]. Bis zur endgültigen Klärung dieser Frage wird empfohlen, den maximalen Durchmesser des Indextumors, das Tumolvolumen, oder den prozentualen Tumorbefall zu berechnen und anzugeben [40,41].

1.6.3. Residualtumor-Klassifikation

Neben der Tumor-Graduierung nach Gleason und der TNM-Klassifizierung ist die Beurteilung der chirurgischen Resektionsränder eines Prostatektomiepräparats ein essentieller Faktor in der prognostischen Evaluation des Prostatakarzinoms. Bei der histopathologischen Untersuchung wird der farbmarkierte chirurgische Resektionsrand auf das Vorhandensein bzw. Fehlen von Tumorzellen analysiert und im Rahmen der Residualtumorklassifikation als R0-Resektion (kein Residualtumor am Schnitttrand), als R1-Resektion (mikroskopisch sichtbarer Residualtumor am Schnitttrand) oder als R2-Resektion (makroskopisch sichtbarer Residualtumor am Schnitttrand) klassifiziert [42,43].

1.6.4. Klinisches Staging und Risiko-Klassifizierung

Durch Berücksichtigung des klinischen Tumorstadiums und präoperativer Tumorcharakteristika lassen sich Therapieempfehlungen und Prognoseabschätzungen ableiten.

Die Risikostratifikation nach D'Amico sieht eine Einteilung in drei Gruppen vor: niedriges, intermediäres oder hohes Risiko einer Tumorprogression nach erfolgter radikaler Prostatektomie bzw. Strahlentherapie [44]. Für die Eingruppierung werden die Höhe des PSA-Werts und des Gleason-Scores, sowie das durch die

Tastuntersuchung erhobene klinische Tumorstadium des Prostatakarzinoms herangezogen (**Tab. 3**).

Niedriges Risiko	PSA $\leq$ 10 ng/ml und Gleason-Score $\leq$ 3+3 und cT2a
Intermediäres Risiko	PSA $> 10 - \leq 20$ ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT2b
Hohes Risiko	PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder $\geq$ cT2c

Tab. 3 Risikostratifizierung nach D'Amico

Zur Bewertung des Progressionsrisikos und voraussichtlichen lokalen Tumorstadiums werden neben der klassischen Stratifikation nach D'Amico auch die Partin-Tabellen, das Kattan-Nomogramm oder der CAPRA-Score eingesetzt. Mit Hilfe der Partin-Tabellen kann vor Durchführung einer radikalen Prostatektomie die Wahrscheinlichkeit eines lokal begrenzten Tumorstadiums und einer Lymphknotenmetastasierung abgeschätzt werden; hierfür werden der PSA-Wert, der in den entnommenen Prostatabiopsien diagnostizierte Gleason-Score und das durch die digital-rektale Tastuntersuchung erhobene klinische Tumorstadium herangezogen [45]. Das Kattan-Nomogramm verwendet dieselben Parameter und ermöglicht infolge dessen eine Vorhersage des 5-Jahres-progressionsfreien-Überlebens [46]. Beim CAPRA-Score werden als zusätzliche Variablen die Anzahl der tumortragenden Prostatastanziobiopsien und das Patientenalter berücksichtigt. Durch ein Punktesystem können Wahrscheinlichkeiten bezüglich des voraussichtlichen histopathologischen Tumorstadiums und des progressionsfreien Überlebens errechnet werden [47].

Die Indikation für die Durchführung von bildgebenden Verfahren zwecks präoperativem Staging kann von der berechneten Risikokonstellation abhängig gemacht werden.

1.7. Primäre Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms

Sowohl das operative Verfahren der radikalen Prostatektomie als auch die Strahlentherapie der Prostata gelten als zwei etablierte Optionen in der kurativen

Behandlung des nicht metastasierten Prostatakarzinoms. Darüber hinaus können nicht-interventionelle, abwartende Konzepte wie die aktive Überwachung oder das *Watchful Waiting* in Frage kommen, da nicht immer eine sofortige, definitive Therapie angezeigt ist. Die Tumorbilogie des Prostatakarzinoms nimmt mitunter einen langsam progredienten Verlauf an und kann auch ohne therapeutische Intervention mit einem langen Gesamtüberleben einhergehen [48].

Neben dem Alter, der Patientenpräferenz, Lebenserwartung und den Komorbiditäten des Patienten ist die klinische Risikostratifikation des Tumors bei der Entscheidung des weiteren Vorgehens zu berücksichtigen. Bei Nachweis eines lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms von intermediärem oder hohem klinischem Risikoprofil ist eine definitive Therapie angezeigt, insofern die Lebenserwartung des Patienten bei über zehn Jahren liegt. Prostatakarzinome niedrigen Risikos können überwacht werden und sollten erst einer aktiven Therapie zugeführt werden, wenn sich ein höhergradiges Risikoprofil entwickelt und weiterhin eine Lebenserwartung von über zehn Jahren fortbesteht [49].

1.7.1. Operative Therapie

Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Option in der kurativ intendierten Therapie des lokal begrenzten (T1, T2) und fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (T3, T4) [50,51]. Bei letzterem ist die Wahrscheinlichkeit einer R1-Resektion oder eines Krankheitsrezidivs erhöht, sodass adjuvante Therapieformen (Strahlentherapie, medikamentöse Androgendeprivation) im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts erforderlich sein können.

Der chirurgische Zugang erfolgt entweder über einen offen-chirurgischen Weg (retropubisch oder perineal) oder über ein laparoskopisches Vorgehen (konventionell oder roboter-assistiert), wobei bei letzterem sowohl ein extraperitonealer als auch transperitonealer Ansatz gewählt werden kann. Die Operation beinhaltet die Entfernung der Prostata (samt Pseudokapsel) und der Samenblasen, wobei die Samenleiter unterbunden werden. Die Durchführung einer regionären Lymphadenektomie wird bei Prostatakarzinomen mit intermediärem und hohem Risikoprofil empfohlen und ermöglicht die Angabe eines präzisen histopathologischen Nodalstatus. Abschließend erfolgt die Anastomosierung von Harnblasenhals und Harnröhrenstumpf zwecks Wiederherstellung der Harnblasen-Harnröhren-Kontinuität. Insofern die lokale Tumorsituation es erlaubt, gilt es während des Eingriffs den

Musculus sphinkter urethrae und die paraprostatischen Gefäß-Nerven-Bündel zu schonen, um postinterventionell zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich Kontinenz und erektiler Funktion zu ermöglichen. Bisherige Studien, die offen chirurgische und minimal-invasive Vorgehensweisen hinsichtlich des onkologischen Outcomes oder funktioneller Ergebnisse verglichen haben, konnten bisher keiner Methode eine klare Überlegenheit zuschreiben [52].

1.7.2. Neurovascular Structure-adjacent Frozen-section-Examination (NeuroSAFE)-Technik

Neben dem primären Ziel einer R0-Resektion soll bei der operativen Therapie des Prostatakarzinoms ein Erhalt von Harnkontinenz und erektiler Funktion angestrebt werden. Die paraprostatisch gelegenen, neuro-vaskulären Bündel beinhalten neurale Ausläufer der *Nervi splanchnici pelvici*, die essentiell für die erektile Funktion des Penis sind und auch Einfluss auf die Kontinenz nehmen. Die Schonung dieser *Nervi eregentes* wird nur beim organbegrenztem Prostatakarzinom empfohlen. Nomogramme und die mpMRT der Prostata können bei der Beurteilung bezüglich des Vorliegens eines extraprostatischen Tumorwachstums und einer Tumordinfiltration der neurovaskulären Bündel herangezogen werden und tragen zu einer besseren Operationsplanung bei [53,54].

Die NeuroSAFE-Technik (Neurovascular Structure Adjacent Frozen-section Examination) dient der intraoperativen, histopathologischen Bewertung der Prostataoberfläche, die direkten Kontakt zu den neurovaskulären Bündeln hat. Wenn intraoperativ makroskopisch kein Anhalt für eine Tumordinfiltration der Gefäß-Nerven-Geflechte besteht, werden diese zunächst von der Prostata abpräpariert. Nach Resektion der Prostata wird ein histopathologischer Schnellschnitt der entsprechenden Prostataoberflächen durchgeführt, die zuvor den neurovaskulären Bündeln anlagen. Zeigt sich im Schnellschnitt ein randständiger Tumor, ist mit einer Tumordinfiltration des umliegenden Gefäß-Nerven-Geflechts zu rechnen, sodass dieser intraoperativ nachreseziert werden kann. Ziel dieser Technik ist der größtmögliche Erhalt der *Nervi eregentes* ohne dabei die onkologische Sicherheit zu kompromittieren [55].

1.7.3. Histopathologie des positiven chirurgischen Resektionsrands

Das Vorhandensein eines positiven chirurgischen Resektionsrands erhöht die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsrezidivs und beeinflusst damit die Prognose des Patienten. Zur exakten histopathologischen Beurteilung des Residualstatus wird daher die komplette Einbettung des Prostatektomiepräparats empfohlen [56]. Der Resektionsrand soll zuvor durch Tusche farbmarkiert und damit als solches kenntlich gemacht werden. Der kleinste Nachweis von Tumorzellen am Resektionsrand muss als R1-Resektion klassifiziert werden. Insofern der äußerste Rand tumorfrei ist, hat der Abstand des intraprostatistischen Tumors zum Resektionsrand keinen Einfluss auf das Progressionsrisiko. Selbst ein Abstand von weniger als 0,1 mm ist für eine R0-Klassifizierung ausreichend, da die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs hierdurch nicht erhöht wird [57].

Bei der Charakterisierung des positiven chirurgischen Resektionsrands werden folgende Parameter aufgeführt: vorherrschender Gleason-Grad/-Score, Kontaktstreckenlänge (in mm), Angaben über uni- bzw. multifokalem PSM-Vorkommen und die Lokalisation (anterior, apikal, proximal-vesikal, distal-urethral, posterior, postero-lateral), [58]. Das Vorhandensein oder Fehlen der sogenannten Prostataapseudokapsel am positiven Schnitttrand soll angegeben werden. Dies ist zu berücksichtigen, da im anterioren Bereich und Apex der Prostata, sowie am neuromuskulärem Bündel und Blasenausgang keine Pseudokapsel vorhanden ist, was die Differenzierung zwischen einem R1-Status und einem extraprostatistischem Tumorstadium erschweren kann.

1.8. Adjuvante Therapieformen

Eine adjuvante Therapie nach radikaler Prostatektomie ist indiziert, wenn Grund zur Annahme besteht, dass sich im Operationssitus noch Karzinomresiduen befinden. Durch die Therapie sollen diese eliminiert werden, um im besten Fall eine Kuration zu bewirken oder zumindest das Rezidivrisiko zu senken. Zum Einsatz kommt in erster Linie die perkutane Strahlentherapie und ggf. eine begleitende oder eine alleinige medikamentöse Androgendeprivation.

1.8.1. Perkutane Strahlentherapie

Die EAU (European Association of Urology)-Leitlinien setzen für die Definition einer adjuvanten perkutanen Strahlentherapie voraus, dass sie innerhalb von sechs Monaten nach radikaler Prostatektomie erfolgt und dass der PSA-Wert in diesem Zeitraum in den definierten Nullbereich fällt [49]. Die adjuvante Strahlentherapie der Prostataloge ist in Tumorstadien angezeigt, die mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv einhergehen. Hierzu gehören Prostatakarzinome mit extraprostatischem Wachstum und positivem Resektionsrand (pT3a R1) und/oder solche mit Samenblaseninfiltration (pT3b R0 oder R1), [59-61]. Ein positiver Residualstatus beim organbegrenzten Prostatakarzinom (pT2) ist mit einem geringeren Rezidivrisiko vergesellschaftet, sodass die adjuvante Radiatio bei diesem Kollektiv als fakultativ betrachtet wird. Fasst man die Gruppe der pT2 R1- und pT3 R1-Tumoren zusammen, entwickeln ca. 47% der Patienten innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv. Wird eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt, besteht folglich ein Risiko der Übertherapie von bis zu 53%, worüber die Patienten aufzuklären sind [62].

Bei histologischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist eine adjuvante Kombinationstherapie bestehend aus medikamentöser Androgendeprivation und Strahlentherapie zu erwägen (siehe hierzu Kapitel 1.8.3.). Eine alleinige strahlentherapeutische Behandlung kommt hierbei nicht in Frage.

1.8.2. Androgendeprivationstherapie

Die adjuvante, medikamentöse Androgendeprivation kann bei Patienten mit positivem Nodalstatus eingeleitet werden und so zu einer Verlängerung des krebsspezifischen Überlebens führen. Ein Benefit ist diesbezüglich vor allem bei Patienten mit einer hohen Last von Lymphknotenmetastasen zu erwarten [63]. Bei histopathologischem Ausschluss einer lymphogenen Metastasierung ist unabhängig vom Residualstatus des Primärtumors auf eine Androgendeprivationstherapie zu verzichten.

1.8.3. Adjuvante Kombination aus Strahlen- und Androgendeprivationstherapie

Der Nutzen einer adjuvanten Kombinationsbehandlung ist sowohl von der Ausprägung des positiven Nodalstatus als auch von den Tumorcharakteristika abhängig. Patienten

mit weniger als zwei oder drei Lymphknotenmetastasen, die entweder einen ISUP-Grad 2-5 und pT3-4 Stadium oder ein R1-Status aufweisen, profitieren am ehesten von der Kombination [64]. In einer Arbeit von Jegadeesh et al. wurde in einem ähnlichen Kollektiv eine Gesamtüberlebensrate von 88% nach 5 Jahren beschrieben vs. 81% bei Patienten mit alleiniger Androgendeprivationsbehandlung ($p=0,009$), [65]. Im Rahmen der Kombinationstherapie wird empfohlen die hormonablative Therapie für einen Zeitraum von 24-36 Monaten durchzuführen [66,67]. Das Bestrahlungsfeld kann neben der Prostataloge auch die Lymphabflusswege beinhalten. Ob durch die Einbeziehung der Lymphabflusswege ein zusätzlicher therapeutischer Benefit zu erwarten ist, gilt bislang als ungeklärt.

1.9. Nachsorge des Prostatakarzinoms

Nach kurativ intendierter Therapie eines Prostatakarzinoms dient die regelmäßige Bestimmung des PSA-Werts der Überprüfung eines anhaltenden, onkologischen Therapieerfolgs [49]. Dieser zeichnet sich durch einen anhaltenden Abfall des PSA-Werts aus. Darüber hinaus dienen Nachsorgeuntersuchungen der Evaluation und Behandlung der durch die Intervention entstandenen Nebenwirkungen.

Insofern kein Anhalt für eine erneute Tumoraktivität besteht, sollten die Untersuchungen innerhalb der ersten zwei Jahre vierteljährlich, im dritten und vierten Jahr halbjährlich und ab dem 5. Jahr in jährlichen Abständen durchgeführt werden.

Sowohl die radikale Prostatektomie als auch die Strahlentherapie lassen den PSA-Wert postinterventionell abfallen, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß und Geschwindigkeit. Nach operativer Therapie sollte der PSA-Wert innerhalb von 4-6 Wochen unter die Nachweisgrenze sinken. Ein Wiederanstieg des PSA-Werts aus dem definierten Nullbereich spricht für ein Krankheitsrezidiv [68]. Zeigt sich postoperativ kein suffizienter Abfall des PSA-Werts, ist dies meist auf Karzinomresiduen im Operationsgebiet und/oder Mikrometastasen zurückzuführen.

Die Behandlung des Prostatakarzinoms durch eine primäre Strahlentherapie bewirkt durch die Schädigung des Erbguts eine Apoptose der Prostatakarzinomzellen, sodass diese nach und nach abgebaut werden. Dieser Prozess führt postinterventionell zu einem deutlich langsameren Abfall des PSA-Werts als nach einer operativen Therapie. Bis der PSA-Wert seinen Nadir erreicht, kann es Monate oder auch Jahre dauern. Ein

PSA-Nadir von unter 0,5 ng/ml wird als prognostisch günstig angesehen; ein Abfall des PSA-Werts unter die Nachweisgrenze ist eher selten zu beobachten und keine Bedingung für den Behandlungserfolg. Es gilt die PSA-Dynamik genau zu beobachten, da es trotz initial fallender PSA-Werte zu einem sogenannten PSA-Bounce-Phänomen kommen kann. Hierbei handelt es sich um einen reversiblen PSA-Anstieg aufgrund radiogen induzierter, immunologischer Prozesse innerhalb der Prostata [69]. Bei einem anhaltendem PSA-Anstieg ist differentialdiagnostisch dennoch an ein Krankheitsprogress zu denken, sodass ein PSA-Bounce-Phänomen die Detektion eines Krankheitsrezidivs erschweren und ggf. verzögern kann.

1.10. Biochemisches Rezidiv (BCR)

Zeigt sich ein signifikanter Anstieg des PSA-Werts, nachdem dieser zuvor nach strahlentherapeutischer oder operativer Behandlung suffizient abgefallen war, spricht man von einem biochemischen Rezidiv. Dies deutet auf eine erneute tumorale Aktivität hin. Abzugrenzen ist hierbei ein sogenannter persistierender PSA-Wert: dieser kennzeichnet einen insuffizienten PSA-Abfall unmittelbar nach erfolgter radikaler Prostatektomie und signalisiert das Vorhandensein eines Tumorresiduums.

Je nach durchgeführter Therapiemodalität wird das biochemische Rezidiv unterschiedlich definiert: nach radikaler Prostatektomie wird gefordert, dass in mindestens zwei Messungen ein PSA-Wert $> 0,2\text{ng/ml}$ nachgewiesen wird [70,71]; nach primärer Strahlentherapie wird das biochemische Rezidiv durch den wiederholten Nachweis eines PSA-Anstiegs von 2 ng/ml gegenüber dem PSA-Nadir identifiziert [72].

Zur Differenzierung eines lokalen und systemischen Rezidivs können der Gleason-Score, die PSA-Verdopplungszeit und der zeitliche Abstand zwischen der primären, kurativ intendierten Therapie und dem biochemischen Rezidiv eingesetzt werden. Eine kurze PSA-Verdopplungszeit ($< 3\text{ Monate}$), ein ISUP-Grad > 3 , sowie ein geringer zeitlicher Abstand zur erfolgten Therapie sprechen für ein systemisches Rezidiv [73]. Die weitere diagnostische Abklärung eines biochemischen Rezidivs richtet sich danach, ob eine gezielte Therapie des Rezidivs für den einzelnen Patienten in Frage kommt. Hierfür müssen vorab die Komorbiditäten, die Patientenpräferenz und das Komplikationsrisiko berücksichtigt werden.

Bisher hat die Bildgebung zur weiteren Abklärung des PSA-Rezidivs eine untergeordnete Rolle gespielt. Die alleinige MRT-Untersuchung weist bei einem PSA-

Wert unter 2 ng/ml eine geringe Sensitivität auf. Auf eine Knochenszintigraphie sollte bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml grundsätzlich verzichtet werden. Durch die Entwicklung des PSMA (Prostata-spezifische Membran-Antigen)-PET-CT/MRTs kann in der diagnostischen Abklärung des biochemischen Rezidivs bereits zu einem frühen Zeitpunkt das entsprechende Tumorkorrelat identifiziert werden. Die Detektion und Lokalisation eines Rezidivs gelingen mitunter bereits bei PSA-Werten im Null-Komma-Bereich. In 15-58 % der Fälle kann bei einem PSA-Wert zwischen 0,2 und 0,5 ng/ml ein Korrelat nachgewiesen werden. Bei Werten zwischen 0,5 und 1 ng/ml gelingt dies in 25-73% der Fälle [74]. Hierdurch kann das therapeutische Vorgehen bei der Behandlung des Rezidivs beeinflusst werden, indem eine gezieltere Herangehensweise ermöglicht wird.

1.10.1. Therapieoptionen des biochemischen Rezidivs

Die *Salvage*-Strahlentherapie (SRT) ist bei Nachweis eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie eine primäre Therapieoption mit kurativem Anspruch [75]. Ein positives Ansprechen auf die SRT wird sowohl von günstigen initialen Tumorcharakteristika (ISUP Score < 3 , Tumorstadium $< T3b$, R1-Resektion) als auch von der PSA-Dynamik (Zeitspanne bis zum Rezidiv $> 2-3$ Jahre, PSA-Verdopplungszeit > 12 Monate und PSA-Anstiegsgeschwindigkeit < 2 ng/ml/Jahr) abhängig gemacht [76,77]. Die Durchführung einer SRT bei einem PSA-Wert $< 0,5$ ng/ml ist mit besonders guten Heilungschancen vergesellschaftet [78]. Das Komplikationsprofil einer Strahlentherapie und das Ausmaß einer möglichen Übertherapie sind bei Indikationsstellung zu berücksichtigen.

Eine abwartende Haltung im Sinne eines *Wait-and-See*-Konzepts ist vertretbar, wenn das Alter und/oder die Komorbiditäten des Patienten für eine Lebenserwartung von weniger als 10-15 Jahren sprechen. Grund hierfür ist der häufig schleichende Progress nach einem biochemischen Rezidiv, der unbehandelt im Mittel nach acht Jahren zu Fernmetastasen und erst nach weiteren 5 Jahren zu einem *Exitus letalis* führt. Ein solcher Verlauf ist vor allem bei Patienten mit einem ISUP-Score < 4 und einer postoperativen PSA-Verdopplungszeit > 10 Monate zu erwarten; des Weiteren ist es als günstig anzusehen, wenn mehr als zwei Jahre zwischen Auftreten des biochemischen Rezidivs und der Operation bestehen [73].

Die kurative Behandlung eines biochemischen Rezidivs nach primärer Strahlentherapie ist mittels Durchführung einer *Salvage*-Prostatektomie möglich [79]. Zuvor gilt es die Diagnose eines intraprostatistischen Lokalrezidivs via Stanzbiopsie zu sichern und eine Filiarisierung (vorzugsweise mittels PSMA-PET-CT/MRT) auszuschließen [80,81]. Als entscheidende prognostische Faktoren für ein günstiges progressionsfreies und krebsspezifisches Überleben, sowie für das Auftreten eines organbegrenzten Tumors wurden ein präoperativer PSA-Wert von < 10 ng/ml und ein ISUP-Grad $< 2/3$ des Lokalrezidivs identifiziert [82]. Das im Vergleich zu einer primären radikalen Prostatektomie erhöhte, intraoperative Komplikationsprofil und schlechtere funktionale Outcome hinsichtlich Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion sind der vorangegangenen Strahlentherapie geschuldet. Aufgrund des diffizileren Operationssitus sollte eine *Salvage*-Prostatektomie nur durch erfahrene Chirurgen durchgeführt und lediglich Patienten mit einem guten Allgemeinzustand sowie einer Lebenserwartung > 10 Jahre angeboten werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studienpopulation

Zwischen 2010 und 2016 haben sich an der Martini-Klinik in Hamburg 9.269 Patienten mit organbegrenztem Prostatakarzinom (pT2) einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Von dieser Studienpopulation wurden Patienten mit Lymphknotenmetastasen (n=196), neoadjuvanter (n=282) bzw. adjuvanter Hormontherapie (n=6) oder adjuvanter Bestrahlung (n=15) ausgeschlossen. Hieraus resultierte ein Studienkollektiv von 8.770 konsekutiven, kontemporären Patienten mit organbegrenztem Prostatakarzinom, das für diese Arbeit herangezogen wurde.

2.2. Datenerhebung

Die auf die operative Behandlung des Prostatakarzinoms spezialisierte Martini-Klinik in Hamburg führt aktuell pro Jahr über 2500 radikale Prostatektomien durch und weist infolgedessen eine hohe Expertise auf diesem Gebiet auf. Alle anamnestischen Patientendaten, inklusiver prä-, intra- und postoperativer sowie histopathologischer Tumorcharakteristika werden durch das ärztliche Personal und Dokumentationsassistenten innerhalb der eigens entwickelten elektronischen Datenbank „MartiniData“ dokumentiert. Durch standardisierte Fragebögen erfolgt auch eine jährliche Erfassung von Nachsorgedaten. Vor der stationären Aufnahme werden die Patienten über die anonyme, verschlüsselte Dokumentation der Patientendaten aufgeklärt und eine entsprechende Einwilligungserklärung der Patienten eingeholt. „MartiniData“ ist eine kennwortgeschützte Datenbank (FileMaker Pro 10; FileMaker, Inc., Santa Clara, CA, USA), die einen sicheren Umgang mit den Patientendaten sicherstellt.

Die Daten können zur statistischen Auswertung herangezogen werden und dienen damit sowohl wissenschaftlichen Zwecken als auch dem internen Qualitätsmanagement. Die für diese Arbeit verwendeten Daten wurden sowohl aus der Datenbank „MartiniData“ als auch aus den histopathologischen Befundberichten der Prostatektomiepräparate (Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf) extrahiert. Zur Durchführung dieser Studienarbeit wurde eine Genehmigung des institutionsinternen Studyboards eingeholt.

2.3. Tumorparameter und primärer Endpunkt

Die Parameter des PSM (positiven chirurgischen Resektionsrands), die im Hinblick auf das Rezidivrisiko evaluiert wurden, sind der Gleason-Grad, die Kontaktstreckenlänge (in mm) und der uni- bzw. multifokale R1-Status. In Fällen, bei denen statt eines einzelnen Gleason-Grads ein Gleason-Score angegeben wurde (i.e. 3+4), ist für die statistische Auswertung der jeweils höhere Gleason-Grad verwendet worden. Als primärer Endpunkt wurde im postoperativen Follow-Up die konsekutive Messung zweier PSA-Werte $> 0,2$ ng/ml als ein BCR definiert.

2.4. Statistische Analysen

Die statistische Auswertung umfasste eine deskriptive Statistik sowie Cox-Regressionsmodelle zur Beurteilung des Einflusses des PSM auf das BCR.

Zu den deskriptiven Statistiken gehörten Häufigkeiten und Proportionen für kategoriale Variablen. Für kontinuierlich codierte Variablen wurden Mittelwerte, Mediane und Spannweiten angegeben. Das Chi-Quadrat testete die statistische Signifikanz in Verhältnisunterschieden. Der t-Test und der Kruskal-Wallis-Test untersuchten die statistische Signifikanz der Mittelwerte und Medianunterschiede.

In Kaplan-Meier-Kurven wurden das biochemische rezidivfreie Überleben (bRFS) dargestellt. Mit univariablen und multivariablen Cox-Regressionsmodellen wurde die Beziehung zwischen BCR und PSM getestet. Hier lag das Augenmerk auf der Bewertung der jeweils einzelnen Charakteristika des PSM: Gleason Muster (3 vs. ≥ 4), Kontaktstreckenlänge (< 3 mm vs. ≥ 3 mm) und Fokalität (uni- vs. multifokales Tumorwachstum). Zudem wurde eine Adjustierung der Regressionsmodelle für das Alter des Patienten bei der Operation, den präoperativen PSA-Wert, das Jahr der Operation, den primären pathologischen Gleason-Grad und den pathologischen Lymphknotenstatus vorgenommen.

Zur Herausarbeitung des prädiktiven Werts der einzelnen PSM-Charakteristika hinsichtlich des Auftretens eines BCR wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, bei der nur Patienten mit einem PSM eingeschlossen wurden ($n = 579$).

Für alle statistischen Analysen wurde die „R software environment for statistical computing and graphics“ (Version 3.4.3) verwendet. Alle Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

Von den 8.770 untersuchten Patienten wurde bei 6,6 % (n=579) ein PSM nachgewiesen. Im Vergleich zu Patienten mit einer R0-Resektion zeigten sich bei Patienten mit PSM ein höherer initialer PSA-Wert (8,0 vs. 6,5 ng/ml, $p<0,001$), ein höherer Anteil von primärem Gleason-Muster ≥ 4 (15,0 vs. 11,8%, $p=0,01$) und ein häufigeres Auftreten eines BCR (10,2 vs. 4,3%, $p<0,001$). Der mediane Altersdurchschnitt aller Patienten lag bei 63,7 Jahren.

Der histopathologische Lymphknotenstatus pN0 lag bei 77,1 % aller Patienten vor, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit negativem und positivem Schnittrand bestand. Bei den übrigen 22,9% des Patientenkollektivs wurde keine Lymphadenektomie (pNx) durchgeführt.

	Gesamtkollektiv (n=8770)	Negativer SM (n=8191, 93,4%)	Positiver SM (n=579, 6,6%)	p-Wert
Medianes Alter (IQA)	63,7 (58,1-68,5)	63,6 (58,0-68,5)	64,6 (58,8-68,7)	0,1
Operationsjahr, median (IQA)	2013 (2011-2015)	2013 (2011-2015)	2013 (2011-2015)	0,1
PSA, ng/ml, median (IQA)	6,6 (4,9-9,4)	6,5 (4,8-9,2)	8 (5,7-11,2)	<0,001
Pathologischer Gleason ISUP-Grad n (%)				
I	1348 (15,4)	1321 (16,1)	27 (4,7)	<0,001
II	6367 (72,6)	5902 (72,1)	465 (80,3)	
III	920 (10,5)	846 (10,4)	74 (12,8)	
IV	42 (0,5)	40 (0,5)	2 (0,3)	
V	87 (1,0)	76 (0,9)	11 (1,9)	
Lymphknoten- Status, n (%)				
N0	6760 (77,1)	6305 (77,0)	455 (78,6)	0,4
Nx	2010 (22,9)	1886 (23,0)	124 (21,4)	
BCR	411 (4,7)	352 (4,3)	59 (10,2)	

Tab. 4 Deskriptive Charakteristika von Prostatakarzinompatienten, die sich zwischen 2010 und 2016 einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben. Stratifizierung gemäß des Residualstatus. (Abkürzungen: IQA – Interquartilsabstand; PSA – Prostata spezifisches Antigen; SM – surgical margin – Übersetzung: chirurgischer Absetzungsrand, BCR – biochemisches Rezidiv)

Bei der differenzierten Analyse der untersuchten Parameter des PSM zeigte sich, dass die Kontaktstreckenlänge im Median 3 mm betrug (Interquartilsabstand: 1,6-5,0 mm). In den meisten Fällen war der PSM unifokal (79,3%) und beinhaltete den Gleason-Grad 3 (77,5%).

Kontaktstreckenlänge des PSM, in mm, median (IQA)	3,0 (1,6-5,0)
Kontaktstreckenlänge des PSM, n (%)	
<3mm	217 (37,5)
≥3mm	292 (50,4)
unbekannt	70 (12,1)
Fokalität des PSM, n (%)	
unifokal	461 (79,6)
multifokal	93 (16,1)
unbekannt	25 (4,3)
Gleason am PSM, n (%)	
3	449 (77,5)
≥4	77 (13,3)
unbekannt	53 (9,2)

Tab. 5 PSM-Charakteristika von Prostatakarzinompatienten, die sich zwischen 2010 und 2016 einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben (Abkürzungen: PSM – positive surgical margin – Übersetzung: positiver chirurgischer Absetzungsrand; IQA – Interquartilsabstand)

3.2. Auswirkungen des PSM auf das biochemisch-rezidivfreie Überleben

3.2.1. Stratifizierung der einzelnen PSM-Parameter

Nach einem „Follow-up“ von 72 Monaten lag das biochemisch-rezidivfreie Überleben bei Patienten mit PSM bei 77,7 % vs. 89,0% bei Patienten ohne PSM ($p<0,001$), (**Abb. 5a**). Beim Vergleich zwischen uni- vs. multifokalem PSM gab es einen Trend zu einem günstigeren biochemisch-freien Überleben bei unifokalem PSM (77,4 vs. 73,6%, $p=0,1$), (**Abb. 5b**). Der negative Einfluss eines höheren Gleason-Grads am PSM auf das BCR war signifikant: bei einem Gleason-Grad von 3 am PSM lag das biochemisch-rezidivfreie Überleben bei 77,2 % vs. 71,8 % bei einem Gleason Muster von ≥ 4 ($p=0,03$), (**Abb. 5c**). Eine Kontaktstreckenlänge des PSM von > 3 mm war mit einer deutlich ungünstigeren BCR-Rate vergesellschaftet. Nur 66,3 % der Patienten mit einer Kontaktstreckenlänge des PSM von > 3 mm blieben rezidivfrei. Bei einer Kontaktstreckenlänge < 3 mm waren es hingegen 88,4 % ($p<0,001$), (**Abb. 5d**).

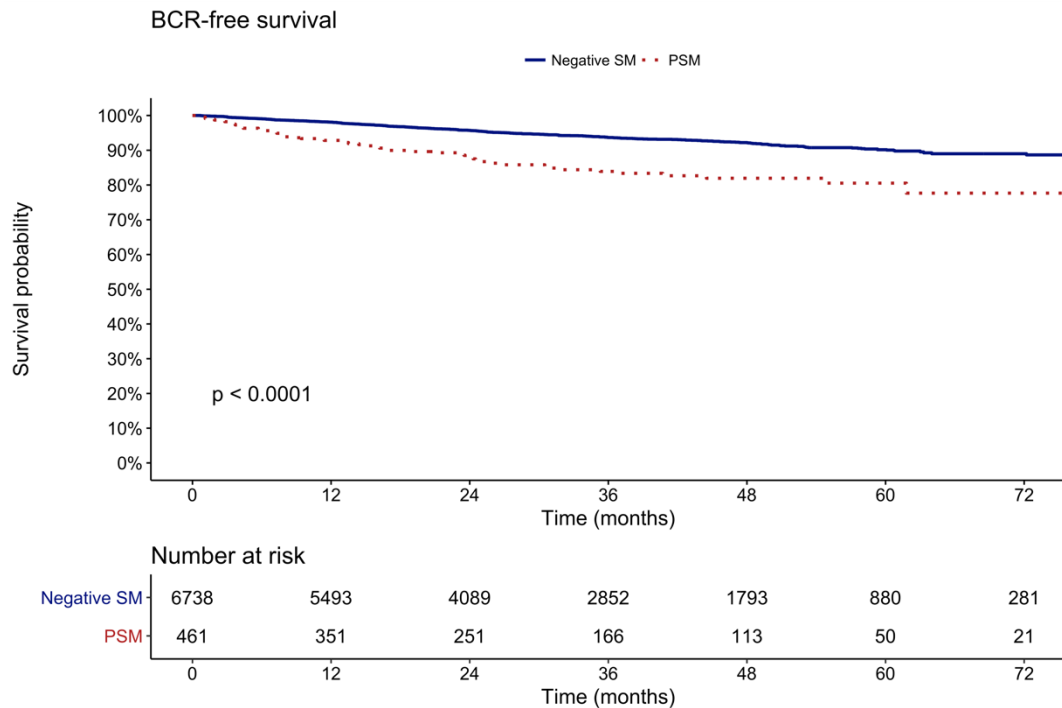


Abb. 5a

Kaplan-Meier-Analyse des biochemisch-rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit negativem und positivem SM (Abkürzungen: SM – surgical margin – Übersetzung: chirurgischer Absetzungsrand; BCR – biochemical recurrence – Übersetzung: biochemisches Rezidiv)

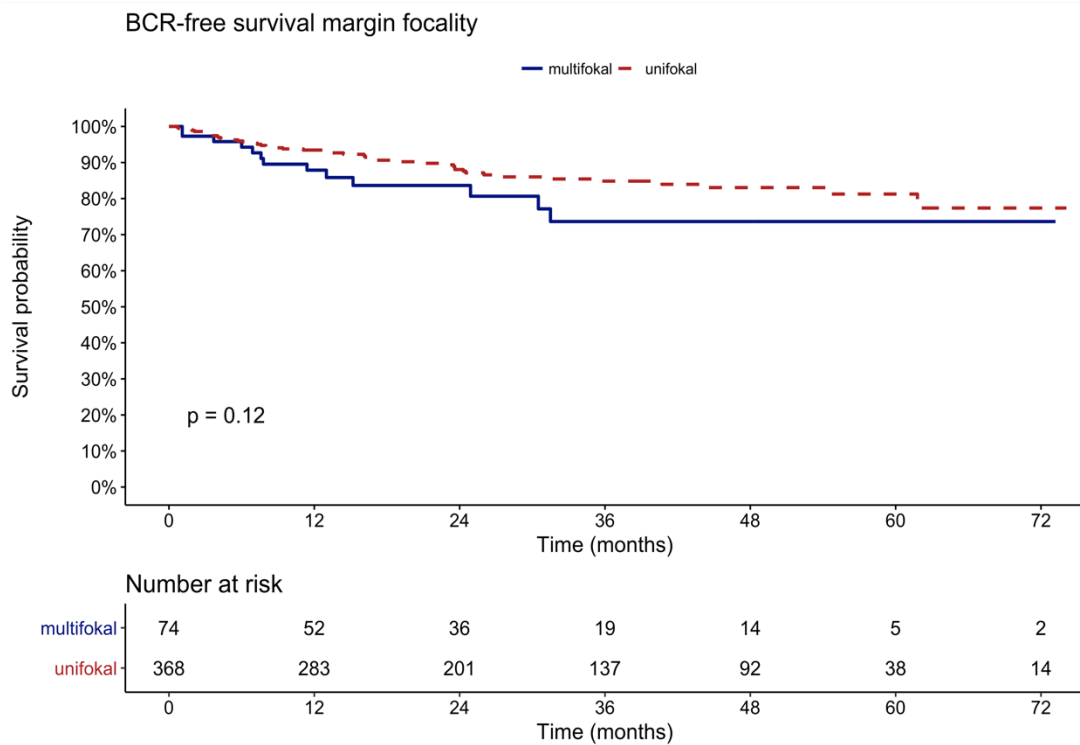


Abb. 5b

Kaplan-Meier-Analyse des biochemisch-rezidivfreien Überlebens bei uni- bzw. multifokalem Vorliegen eines positiven chirurgischen Schnittrandes

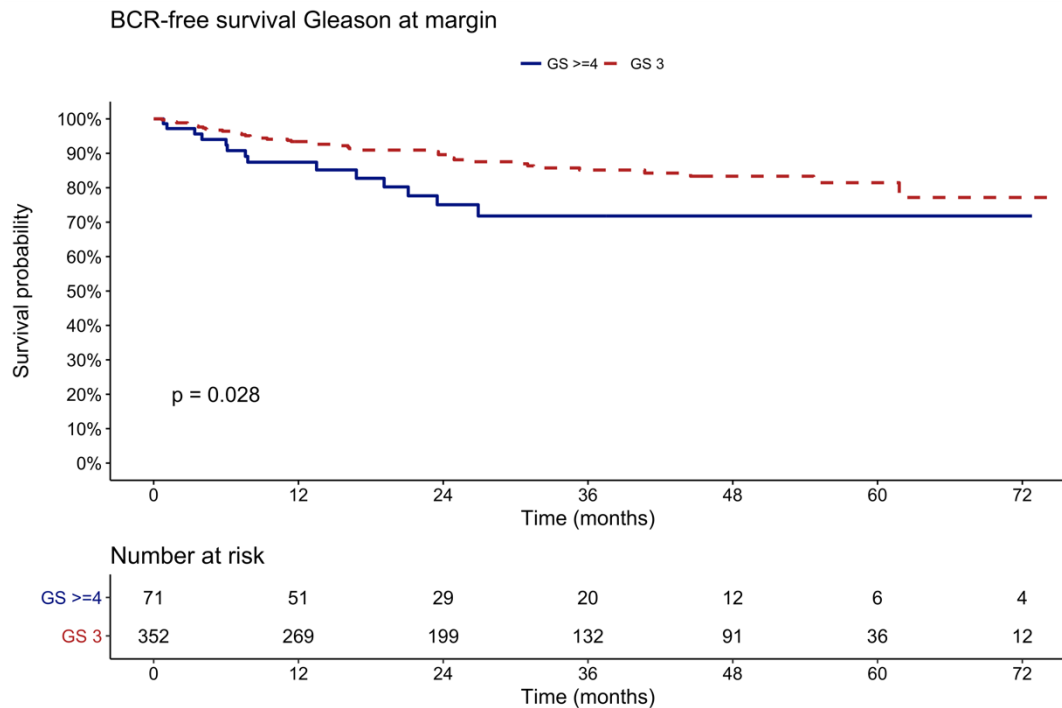


Abb. 5c *Stratifizierung des biochemisch-rezidiv freien Überlebens nach dem Gleason-Grad am positiven chirurgischen Resektionsrand*

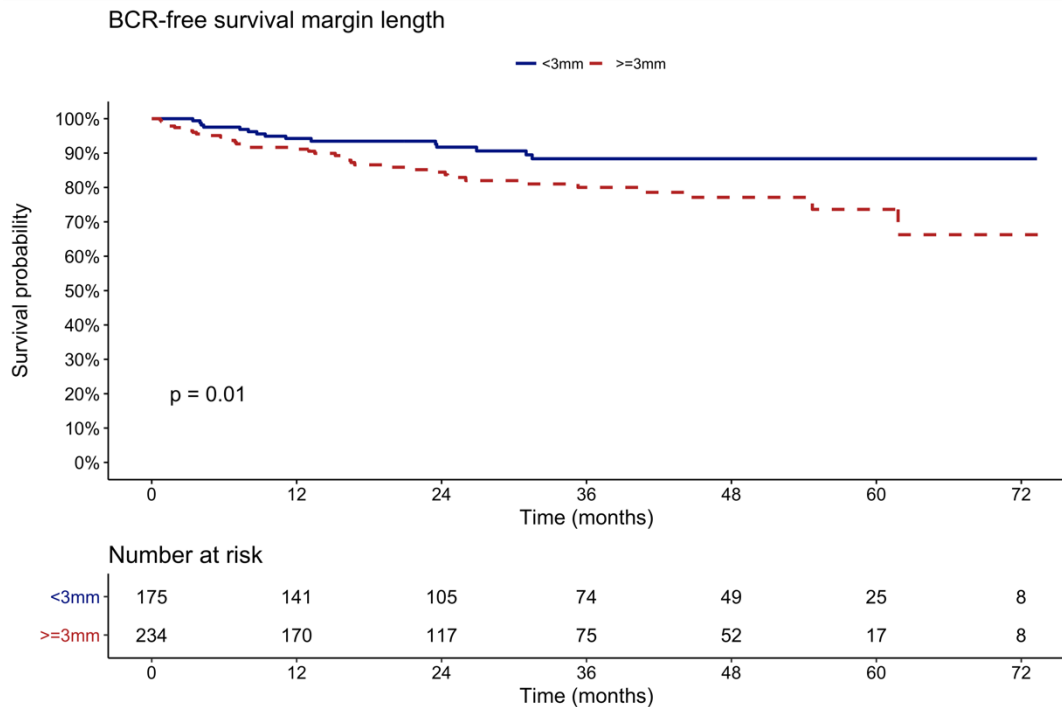


Abb. 5d *Stratifizierung des biochemisch-rezidiv freien Überlebens nach der Kontaktstreckenlänge des positiven chirurgischen Resektionsrandes*

3.3. Uni- und multivariable Regressionsanalyse zur Prädiktion eines biochemischen Rezidivs

Als unabhängige Prädiktoren eines biochemischen Rezidivs wurden in den multivariablen Regressionsanalysen folgende Variablen identifiziert: PSM (hazard ratio [HR] = 2,40, 95% Konfidenzintervall [KI] = 1,82-3,16; $p < 0,001$), das Operationsjahr (HR = 0,82, 95% KI = 0,77-0,88; $p < 0,001$), der PSA-Wert (HR = 1,02, 95% KI = 1,01-1,03; $p < 0,001$), ein primärer histopathologischer Gleason-Grad ≥ 4 (HR = 3,70, 95% KI = 2,98-4,60; $p < 0,001$) und der Lymphknotenstatus Nx (HR = 0,58, 95% KI = 0,45-0,77; $p < 0,001$), (**Tab. 6**).

	Univariabel			Multivariabel		
	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Negativer SM (Referenz)	1,00	-	-	-	-	-
Positiver SM	2,62	1,99-3,45	<0,001	2,40	1,82-3,16	<0,001
Operationsjahr	0,88	0,82-0,94	<0,001	0,82	0,77-0,88	<0,001
Alter	1,02	1,01-1,03	0,02	1,01	0,99-1,02	0,3
Präoperatives PSA	1,02	1,01-1,03	<0,001	1,02	1,01-1,03	<0,001
Primärer Gleason-Grad 3 (Referenz)	1,00	-	-	1,00	-	-
Primärer Gleason-Grad ≥ 4	4,15	3,36-5,13	<0,001	3,70	2,98-4,60	<0,001
Pathologischer Lymphknotenstatus N0 (Referenz)	1,00	-	-	1,00	-	-
Pathologischer Lymphknotenstatus Nx	0,50	0,39-0,65	<0,001	0,58	0,45-0,77	<0,001

Tab. 6 Uni- und multivariable Cox-Regressionsanalyse zur Prädiktion eines biochemischen Rezidivs (Abkürzungen: HR- Hazard Ratio; KI – Konfidenzintervall; PSA – Prostata spezifisches Antigen, SM –surgical margin)

3.4. Multivariable Subgruppenanalyse zur Prädiktion eines biochemischen Rezidivs bei Patienten mit PSM

Nach multivariablem Cox-Regressionsanalyse der einzelnen PSM-Charakteristika konnten bei der Subgruppenanalyse von PSM-Patienten folgende unabhängige Prädiktoren für ein BCR identifiziert werden: Kontaktstreckenlänge $\geq 3\text{mm}$ (HR: 1,93, 95%-KI 1,04-3,59; $p=0,04$) und primärer pathologischer Gleason Grad ≥ 4 (HR: 2,63, 95%-KI 1,18-5,87; $p=0,02$). Die Uni- bzw. Multifokalität und der Gleason-Grad des PSM waren hingegen keine signifikanten Prädiktoren ($p=0,9$), (**Tab. 7**).

	Multivariable		
	HR	95%-KI	p-Wert
Kontaktstreckenlänge <3mm (Referenz)	1,00	-	-
Kontaktstreckenlänge $\geq 3\text{mm}$	1,93	1,04-3,59	0,04
Gleason-Grad 3 am PSM (Referenz)	1,00	-	-
Gleason-Grad ≥ 4 am PSM	0,99	0,43-2,29	0,9
Unifokaler PSM (Referenz)	1,00	-	-
Multifokaler PSM	1,02	0,50-2,10	0,9
Operationsjahr	0,85	0,71-1,02	0,1
Alter	0,97	0,94-1,01	0,2
Präoperatives PSA	1,01	0,98-1,04	0,6
Primärer Gleason-Grad 3 (Referenz)	1,00	-	-
Primärer Gleason-Grad ≥ 4	2,63	1,18-5,87	0,02
Pathologischer Lymphknotenstatus N0 (Referenz)	1,00	-	-
Pathologischer Lymphknotenstatus Nx	0,62	0,29-1,32	0,2

Tab. 7 Multivariable Cox-Regressionsanalysen zur Prädiktion einer biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit PSM (Abkürzungen: HR – hazard ratio; KI – Konfidenzintervall; PSM – positive surgical margin; PSA – Prostata spezifisches Antigen)

4. Diskussion

Das Vorliegen eines positiven chirurgischen Resektionsrands ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung eines biochemischen Rezidivs bei Patienten mit einem organbegrenztem Prostatakarzinom. Ca. 20 % der Patienten mit PSM entwickeln ein BCR und weisen in der Folge mitunter eine Verschlechterung der Prognose auf [83, 84]. Durch die Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie kann das Auftreten eines BCR zwar gesenkt werden, aber es gilt zu bedenken, dass die Radiatio für den Großteil dieser Patienten (ca. 80 %) eine Übertherapie darstellt [62]. Folglich wird in den Leitlinien der EAU keine konsequente adjuvante Radiatio dieses Patientenkollektivs empfohlen, sondern die Option einer engmaschigen PSA-gesteuerten Nachsorge angeführt [49]. Zeigt sich im Rahmen der Observation ein PSA-Rezidiv wird eine frühzeitige Salvage-Radiatio in kurativer Intention empfohlen. Zum Vergleich der adjuvanten Radiatio mit der frühzeitigen Salvage-Radiatio werden vielversprechende Studien durchgeführt. Es verdichten sich Hinweise dafür, dass beide Vorgehensweisen zu äquivalenten Ergebnissen hinsichtlich der Rezidivrate führen [85]. Untermauert wurde dies kürzlich durch die Meta-Analyse von Vale et al., die gepoolte Ergebnisse der randomisierten Studien RADICALS-RT, RAVES und GETUG-AFU 17 zur Klärung dieser Fragestellung darlegt [86]. Hierbei zeigten sich sowohl für die adjuvante Radiatio als auch für die frühzeitige Salvage-Radiatio vergleichbare Erfolgsraten.

Welche histopathologischen Faktoren des PSM für die Entstehung eines BCR ausschlaggebend sind, wurde bisher nicht ausreichend geklärt. Um dieser Frage nachzugehen, haben wir den Einfluss folgender PSM-Charakteristika hinsichtlich des Auftretens eines BCR untersucht: Gleason-Grad, Kontaktstreckenlänge und Uni- bzw. Multifokalität.

Nach retrospektiver Datenanalyse von 8.770 kontemporärer Patienten, die an der Martini-Klinik in Hamburg aufgrund eines organbegrenzten Prostatakarzinom radikal prostatektomiert wurden, konnten aufschlussreiche Ergebnisse erhoben werden.

Als „high-volume“-Klinik weist die Martini-Klinik eine hohe Expertise in der operativen Behandlung des Prostatakarzinoms auf. Ein PSM trat bei o.g. Patienten mit einem organbegrenzten Prostatakarzinom (pT2) in ca. 6,6% der Fälle auf. Damit liegt die PSM-Rate auf ähnlichem Niveau anderer „high-volume“-Kliniken wie das Johns

Hopkins Brady Urological Institute (Baltimore, USA), the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York, USA) oder das Florida Hospital Cancer Institute (Orlando, USA), die bei diesem Kollektiv über eine PSM-Rate von ca. 10% berichteten [2-5].

In unserer Arbeit fiel das biochemisch-rezidivfreie Überleben bei Patienten mit einem PSM schlechter aus als bei Patienten mit einer R0-Resektion. Nach einem Follow-up von 72 Monaten zeigte sich beim untersuchten Kollektiv mit nachgewiesenem PSM ein biochemisch-rezidivfreies Überleben von 77,7 % vs. 89,0 % bei Patienten ohne PSM ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse sind konkordant mit vorangegangenen Studien, die einen negativen Einfluss des R1-Status auf die BCR-Rate konstatierten [83, 87-79]. Ahjay et al. zeigten bei einem Kollektiv von 932 Männer mit organbegrenztem Prostatakarzinom bei einem medianen Follow-up von 35 Monaten eine BCR-Rate von 8,8 %. Hierbei hatten Patienten mit einem PSM signifikant höhere BCR-Raten als diejenigen mit einem R0-Status (21,7% vs. 6,9%; $p < 0,001$) [83].

Neben dem PSM werden auch andere histopathologische Faktoren, wie das Gesamttumervolumen, der quantitative Gleason-Score, und die Höhe des „high-grade“-Tumoranteils am Prostatektomiepräparat zur Stratifizierung des biochemischen Rezidivrisikos herangezogen. Die Ergebnisse von Chun und Ahjai et al. zeigten, dass der PSM und die Höhe des „high-grade“-Tumoranteils als besonders signifikante Faktoren für die Entstehung eines BCR zu bewerten sind [83,90]. Die univariable Analyse in der Arbeit von Ahjai et al. zeigte, dass ein hoher „high-grade“-Tumoranteil den höchsten Risikofaktor bezüglich der BCR-Rate ausmacht (70,4 %), gefolgt von dem Gleason-Score (65,8%) und dem PSM (65,7%), [83]. Vor diesem Hintergrund ist es von Belang, zu untersuchen, welche einzelnen Tumor-Charakteristika des PSM zu dieser Erkenntnis führen.

Bei unserer Subgruppenanalyse von Patienten mit PSM stellten wir bei längerer Tumorkontaktstrecke und höherem Gleason-Muster am PSM ein ungünstigeres biochemisch-rezidivfreies Überleben fest. Bei einem Gleason-Muster von 3 vs. ≥ 4 lag das biochemisch-rezidivfreie Leben nach 72 Monaten bei 77,2 % vs. 71,8 % ($p=0,03$); hinsichtlich der Kontaktstreckenlänge lag es bei einem PSM < 3 mm vs. ≥ 3 mm entsprechend bei 88,4% vs. 66,3% ($p<0,001$). Der negative Einfluss einer PSM-Kontaktstreckenlänge > 3 mm und eines höheren Gleason-Scores am PSM auf die BCR-Rate wurde bereits in einigen Studien beschrieben. Die Arbeit von Brimo et al.

zeigte bei einem Kollektiv von pT3a "intermediate risk"-Patienten ein schlechteres Outcome, wenn sich am PSM ein Gleason-Score von 4+3 manifestierte; hingegen konnte dieser Effekt bei einem Gleason-Score von $\leq 3+4$ nicht beobachtet werden. Brimo et al. wiesen auch in der Kaplan-Meyer-Analyse einen signifikanten Unterschied ($p = 0,004$) in der BCR-Rate auf, beim Vergleich der Patienten mit einer PSM-Kontaktstreckenlänge von < 3 mm vs. > 3 mm zu Gunsten der Patienten mit einer geringeren PSM-Kontaktstreckenlänge [91].

In unseren Ergebnissen konnte nach Adjustierung der einzelnen Parameter (PSM-Kontaktstreckenlänge, PSM-Gleason-Muster, PSM-Fokalität, Alter, PSA, primäres pathologisches Gleason-Muster, Lymphknotenstatus) nur die PSM-Kontaktstreckenlänge ≥ 3 mm als ein unabhängiger Prädiktor für eine höhere BCR-Rate identifiziert werden. Dies bestätigt historische Daten von Cao et al. und Savdie et al., die bei einem Kollektiv von 185 Patienten bzw. 105 Patienten mit organbegrenztem Prostatakarzinom vergleichbare Ergebnisse erzielten und die PSM-Kontaktstreckenlänge als eine unabhängige Variable für das häufigere Auftreten von BCR einordneten [92,93]. Gestützt werden unsere Zahlen auch von Sooriakumaran et al., die eine Gesamtkohorte von 944 Patienten untersuchten, darunter 649 Patienten mit organbegrenztem Prostatakarzinom (pT2). Im Gegensatz zu unserer Arbeit zeigte die Studie von Sooriakumaran et al., dass ein multifokaler PSM die BCR-Rate negativ beeinflusst. Nach einem Follow-up von 5 Jahren konnten hierbei bei den pT2-Patienten eine PSM-Kontaktstreckenlänge > 3 mm und ein multifokaler PSM als signifikante Prädiktoren für das Auftreten eines BCR identifiziert werden (HR 5,26, 95% KI 2,79–9,89), [94]. Dieser Effekt wurde insbesondere bei Patienten mit einer niedrigeren Risikoklassifikation beobachtet (Gleason-Score $\leq 3+4$). Bei Patienten mit einem extrakapsulären Prostatakarzinom (pT3) wiesen die Ergebnisse diesbezüglich keine statistische Signifikanz auf. Die Ausdehnung der PSM-Kontaktstrecke und ein multifokaler PSM stellten bei pT3-Patienten keine Risikofaktoren für eine höhere BCR-Rate dar (HR 1,83, 95% KI 0,96–3,54) [94], sodass der PSM-Kontaktstreckenlänge insbesondere beim organbegrenztem Prostatakarzinom eine prognostisch relevante Bedeutung zukommt.

Das Aufführen der PSM-Kontaktstreckenlänge und des PSM-Gleason-Musters bei der histopathologischen Befundung des Prostatektomiepräparats ist daher zu

befürworten. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen der Konsensuskonferenz 2009 der „International Society of Urological Pathology“ (ISUP) wider [58].

Unsere Arbeit zeigt, dass das Auftreten von PSM bei Patienten mit organbegrenztem Prostatakarzinom mit einem schlechteren biochemisch-rezidivfreien Überleben vergesellschaftet ist. Eine PSM-Kontaktstreckenlänge $>3\text{mm}$ und ein PSM-Gleason-Muster ≥ 4 führten bei der untersuchten Kohorte zu einer höheren BCR-Rate.

Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten im Falle eines PSA-Rezidivs am ehesten von der frühzeitigen Einleitung einer Salvage-Radiatio profitieren, sodass hier eine engmaschige, postoperative PSA-Observation sinnvoll erscheint.

Unsere Arbeit beinhaltet auch Schwächen, wobei in erster Linie der retrospektive Charakter und alle damit verbundenen Einschränkungen hervorzuheben sind. Die generelle Übertragbarkeit unserer Daten ist begrenzt, da sie aus einer spezialisierten Klinik stammen, wo die Patienten von „high-volume“-Chirurgen operiert werden. Daten aus anderen Kliniken mit niedrigeren Fallzahlen weichen gegebenenfalls hiervon ab. Des Weiteren führen wir in unserer Arbeit nur eingeschränkte Angaben zur Überlebensstatistik auf. Da wir kontemporäre Patientendaten mit organbegrenztem Prostatakarzinom analysierten, waren uns nach einem *Follow-up* von 72 Monaten lediglich Angaben zum biochemisch-rezidivfreien Überleben möglich. Studien mit längerem *Follow-up* sind nötig, um die Bedeutung der PSM-Kontaktstreckenlänge, des PSM-Gleason-Musters und der Uni- bzw. Multifokalität des PSM weiter zu definieren und Aussagen zum progressionsfreien und krebsspezifischen Überleben zu ermöglichen.

5. Fazit

Der PSM stellt ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines BCR beim organbegrenzten Prostatakarzinom dar. Eine PSM-Kontaktstreckenlänge $>3\text{mm}$ und ein PSM-Gleason-Muster ≥ 4 waren mit einem schlechteren biochemisch-rezidivfreien Überleben verbunden. Die Beachtung dieser Parameter in der Nachsorge von Patienten mit organbegrenztem Prostatakarzinom und PSM kann nützlich sein, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die am ehesten von einer frühzeitigen Salvage-Bestrahlung profitieren. Inwiefern dies zu einem selteneren Auftreten von Rezidiven führt, müsste in weiterführenden Studien evaluiert werden.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit den Charakteristika eines positiven chirurgischen Absetzungsrandes (PSM) beim organbegrenzten Prostatakarzinom auseinander und evaluiert diese im Hinblick auf die Entstehung eines biochemischen Rezidivs. Hierfür wurde ein Patientenkollektiv von 8.770 Patienten, das sich zwischen 2010 und 2016 in der Martini-Klinik einer radikalen Prostatektomie unterzogen hat, retrospektiv untersucht. Die geprüften Parameter des PSM waren der Gleason-Grad, die Kontaktstreckenlänge und die Fokalität.

Ein PSM trat in 6,6 % der Patienten (n=579) mit organbegrenztem Prostatakarzinom auf. Bei diesen zeigte sich nach 72 Monaten ein schlechteres biochemisch-rezidiv freies Überleben als bei Patienten ohne PSM (77,7 vs 89%, $p < 0,001$). Nach Stratifizierung der zu untersuchenden Parameter des PSM konnten signifikante Unterschiede beim Vergleich eines Gleason-Grads 3 vs. ≥ 4 und einer Kontaktstreckenlänge von < 3 vs. ≥ 3 mm nachgewiesen werden. Präsentierte sich am PSM ein Gleason-Grad ≥ 4 oder eine Kontaktstreckenlänge von ≥ 3 mm war dies mit einem ungünstigeren biochemisch-rezidiv freien Überleben assoziiert (77,2% vs. 71,8% ($p = 0,03$) für den Gleason Grad 3 vs. ≥ 4 und entsprechend 88,4% vs. 66,3% ($p < 0,001$) für die Kontaktstreckenlänge < 3 vs. ≥ 3 mm). Ein uni- bzw. multifokaler PSM hatte hingegen keinen signifikanten Einfluss. Nach multivariabler Regressionsanalyse der Subgruppen mit PSM konnte schließlich nur die Kontaktstreckenlänge als ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs identifiziert werden. Die Fokalität und der Gleason-Grad am PSM waren keine signifikanten Prädiktoren.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die histopathologischen Aspekte des PSM einen unterschiedlichen Einfluss auf die Rate eines biochemischen Rezidivs haben. Insbesondere hat sich die Ausdehnung (Kontaktstreckenlänge) des PSM als ein prognostisch signifikanter Faktor herausgestellt. Obwohl der größte Teil der Patienten mit organbegrenztem Prostatakarzinom trotz eines PSM kein Rezidiv entwickelt, können die Erkenntnisse dieser Arbeit dabei helfen, Patienten zu identifizieren, die ein höheres Rezidivrisiko haben und damit am ehesten von einer frühzeitigen Salvage-Bestrahlung profitieren. Zur Untermauerung dieser Daten sind prospektive Studien und ein längeres Follow-up erforderlich, um weiterführende Ergebnisse zur Überlebensstatistik sicherzustellen.

7. Summary

Positive surgical margins (PSMs) may affect negatively the oncological outcome after radical prostatectomy (RP). The aim of the present study was to investigate the impact of PSM, its length, the focality, and the PSM Gleason, on biochemical recurrence (BCR) in organ-confined RP patients. In order to evaluate this question, we identified 8770 patients who harbored organ-confined (pathologic stage T2 disease) prostate cancer (PCa) and underwent RP between 2010 and 2016. Data were provided by the high-volume center database “Martini Data” from the Martini-Klinik in Hamburg.

Of those 8770 patients, 6.6% ($n = 579$) harbored PSM. BCR-free survival at 72 months after RP was 77,7% vs. 89,0% for patients with vs. without PSM ($p < 0,001$). After stratification for each PSM-parameter, we found statistically significant differences regarding the Gleason pattern at the margin and the positive margin length. BCR-free survival rates at 72 months were 77,2% vs. 71,8% ($p = 0,03$) for Gleason pattern 3 vs. ≥ 4 at the margin and 88,4% vs. 66,3% ($p < 0,001$) for < 3 vs. ≥ 3 mm length of margin. Concerning focality of PSM there was no significant difference found between unifocal vs. multifocal PSM (77.4% vs. 73.6%, $p = 0,1$). In multivariable Cox models PSM was an independent predictor for BCR (hazard ratio [HR] = 2,40, $p < 0,001$). In subgroups with PSM, only ≥ 3 mm PSM represented an independent predictor (HR = 1,93, $p = 0,04$), while focality and Gleason at the margin were no significant predictors.

Our findings clarify that each characteristic of PSM has a different impact on BCR. Gleason ≥ 4 at the margin and ≥ 3 mm PSM length were associated with worse BCR-free survival, however only ≥ 3 mm PSM represented an independent predictor in subgroups with PSM. Although most of the patients with organ-confined PCa and PSM did not harbor BCR, our results help to identify patients who are at higher risk of BCR. Closer surveillance of these patients can indicate those who most likely profit from early salvage radiotherapy. To support these findings prospective studies and a longer follow-up are necessary in order to provide further results regarding survival statistics.

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AFS	Anteriores fibromuskuläres Stroma
BCR	<i>biochemical recurrence</i> - Biochemisches Rezidiv
bRFS	biochemisch rezidivfreies Überleben
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Centimeter
ccm	Kubikcentimeter
CT	Computertomographie
CZ	Zentrale Zone
DRU	digitorektale Untersuchung
EAU	<i>European Association of Urology</i>
et al.	und andere
fPSA	freies prostataspezifisches Antigen
ggf.	gegebenenfalls
HR	<i>Hazard ratio</i>
i.e.	<i>id est</i> – das heißt
IQA	Interquartilsabstand
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
KI	Konfidenzintervall
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NeuroSAFE	Neurovascular Structure Adjacent Frozen-section Examination
ng	nanogramm
PCa	Prostatakarzinom
PI-RADS	<i>Prostate Imaging Reporting and Data System</i>
PSA	Prostataspezifisches Antigen

PSM	<i>positive surgical margin</i> – positiver chirurgischer Absetzungsrand
PSMA-PET-CT	Prostata-spezifische Membran-Antigen - Positronen-Emissions-Tomographie
p-Wert	<i>probability</i> – Wahrscheinlichkeit – Wert
PZ	Periphere Zone
R-Status	Residualstatus
RP	radikale Prostatektomie
R0	negativer chirurgischer Absetzungsrand
R1	positiver chirurgischer Absetzungsrand
SRT	<i>Salvage</i> Radiotherapie
Tab.	Tabelle
TNM	<i>Tumor-Node-Metastasis</i> – Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TZ	Transitionalzone
UICC	<i>Union International Contre le Cancer</i> – Internationale Vereinigung gegen Krebs
vs.	versus (gegen)
WHO	<i>World Health Organisation</i> - Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

9. Literaturverzeichnis

1. Bostwick, D.G., Grignon, D.J., Hammond, M.E., Amin, M.B., Cohen, M., Crawford, D., Gospodarowicz, M., Kaplan, R.S., Miller, D.S., Montironi, R., Pajak, T.F., Pollack, A., Srigley, J.R., Yarbrow, J.W., 2000. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch. Pathol. Lab. Med. 124, p. 995–1000.
2. Patel VR, Coelho RF, Rocco B, et al. Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study. *J Urol*. 2011;186(2): p. 511-516.
3. Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, et al. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2007;70(5): p. 965-969.
4. Han M, Partin AW, Chan DY, Walsh PC. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol*. 2004;171(1): p. 23-26.
5. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2008;179(5 Suppl): p. 47-51.
6. Lerner, S.E., Blute, M.L., Bergstralh, E.J., Bostwick, D.G., Eickholt, J.T., Zincke, H., 1996. Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy. *J. Urol*. 156, p. 137–143.
7. Krebs in Deutschland. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2013-2014, überarbeitete Auflage 2017; p. 11.
8. Johns, L.E., Houlston, R.S., 2003. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 91, 789–794.
9. Hebert, J.R., Hurley, T.G., Olendzki, B.C., Teas, J., Ma, Y., Hampl, J.S., 1998. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J. Natl. Cancer Inst*. 90, 1637–1647.
10. Chan, Y.X., Yeap, B.B., 2018. Dihydrotestosterone and cancer risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 25, 209–217.
11. Dennis, L.K., Dawson, D.V., 2002. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 13, p. 72–79.
12. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, et al. Prometheus -Lernatlas der Anatomie. Topographische Anatomie der Prostata Thieme. 2009; Hrsg. 2, überarbeitete und erweiterte Auflage.
13. McNeal, J.E., 1981. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 2, p. 35–49.
14. Candas, B., Cusan, L., Gomez, J.L., Diamond, P., Suburu, R.E., Lévesque, J., Brousseau, G., Bélanger, A., Labrie, F., 2000. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 45, 19–35.
15. Hilz H. Molecular forms of prostate-specific antigen and their clinical significance. *Der Urologe*. 1995;34(4): p. 275-82.
16. Catalona, W.J., et al., Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 1994. 151(5): p. 1283-1290.

17. Babaian, R.J., H.A. Fritsche, and R.B. Evans, Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin. Lab Anal*, 1990. 4(2): p. 135-137.
18. Benson, M.C., et al., The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *JUrol*, 1992. 147(3 Pt 2): p. 817-821.
19. Semjonow, A., et al., Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer. *Br. J Urol*, 1994. 73(5): p. 538-543.
20. Partin, A.W., et al., Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology*, 1996. 48(6A Suppl): p. 55-61.
21. Catalona, W.J., et al., Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 1998. 279(19): p. 1542-1547.
22. Woodrum, D.L., et al., Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol*, 1998. 159(1): p. 5-12.
23. Berger, A.P., et al., Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology*, 2007. 69(1): p. 134-138.
24. Hoogendam, A., F. Buntinx, and H.C. de Vet, The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*, 1999. 16(6): p. 621-626.
25. Frauscher F, Klauser A, Halpern EJ. Advances in ultrasound for the detection of prostate cancer. *Ultrasound Q*, 2002 18: p.135–142.
26. Brock M, Von Bodman C, Sommerer F et al. Comparison of real-time elastography with grey-scale ultrasonography for detection of organ-confined prostate cancer and extracapsular extension: a prospective analysis using whole mount section safter radical prostatectomy. *BJU Int*, 2011. 108: p. 217–222.
27. Lee F, Siders DB, Torp-Pedersen ST et al. Prostate cancer: transrectal ultrasound and pathology comparison. Apreliminary study of outer gland (peripheral and central zones) and innergland (transitionzone) cancer. *Cancer*, 1191. 67: p.1132–1142.
28. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E et al. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *BrJ Urol*, 1194. 73: p. 65–69.
29. Dickinson L, Ahmed H, Allen C Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *European urology* 2011; 59: p. 477–494.
30. Barentsz J, Richenberg J, Clements R ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: p. 746–757.
31. Filson, C.P., Natarajan, S., Margolis, D.J.A., Huang, J., Lieu, P., Dorey, F.J., Reiter, R.E., Marks, L.S., 2016. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 122, 884–892.
32. Hodge, K.K., McNeal, J.E., Terris, M.K., Stamey, T.A., 1989. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol*. 142, p. 71–74; discussion p. 74-75.
33. Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., Myers, L., Bachmann, L.M., Kleijnen, J., 2006. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J. Urol*. 175, p. 1605–1612.

34. Schoots, I.G., Roobol, M.J., Nieboer, D., Bangma, C.H., Steyerberg, E.W., Hunink, M.G.M., 2015. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 68, p. 438–450.
35. Siddiqui, M.M., Rais-Bahrami, S., Turkbey, B., George, A.K., Rothwax, J., Shakir, N., Okoro, C., Raskolnikov, D., Parnes, H.L., Linehan, W.M., Merino, M.J., Simon, R.M., Choyke, P.L., Wood, B.J., Pinto, P.A., 2015. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 313, p. 390–397.
36. de Gorski, A., Rouprêt, M., Peyronnet, B., Le Cossec, C., Granger, B., Comperat, E., Cussenot, O., Renard-Penna, R., Mozer, P., 2015. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. *J. Urol.* 194, p. 669–673.
37. Moch, H., et al., WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. World Health Organization classification of tumours; 8. 2016, Lyon.
38. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al.: The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(2): p. 244–52.
39. Wolters, T., et al., Should pathologists routinely report prostate tumour volume? The prognostic value of tumour volume in prostate cancer. *Eur Urol*, 2010. 57(5): p. 821–829.
40. Marks, R.A., et al., Positive-block ratio in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31(6): p. 877–881.
41. Epstein, J.I., Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol*, 2011. 186(3): p. 790–797.
42. Wittekind, C., Compton, C.C., Greene, F.L., Sobin, L.H., 2002. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 94, p. 2511–2516.
43. Hermanek, P., Wittekind, C., 1994. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 10, p. 12–20.
44. D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G.A., Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Kaplan, I., Beard, C.J., Wein, A., 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280; p. 969–974.
45. Partin, A.W., Kattan, M.W., Subong, E.N., Walsh, P.C., Wojno, K.J., Oesterling, J.E., Scardino, P.T., Pearson, J.D., 1997. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277, p. 1445–1451.
46. Kattan, M.W., Eastham, J.A., Stapleton, A.M., Wheeler, T.M., Scardino, P.T., 1998. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 90, p. 766–771.
47. Budäus, L., Isbarn, H., Tennstedt, P., Salomon, G., Schlomm, T., Steuber, T., Haese, A., Chun, F., Fisch, M., Michl, U., Heinzer, H., Huland, H., Graefen, M., 2012. Risk assessment of metastatic recurrence in patients with prostate cancer by using the Cancer of the Prostate Risk Assessment score: results from 2937 European patients. *BJU Int.* 110, p. 1714–1720.

48. Wilt, T.J., Brawer, M.K., Jones, K.M., Barry, M.J., Aronson, W.J., Fox, S., Gingrich, J.R., Wei, J.T., Gilhooly, P., Grob, B.M., Nsouli, I., Iyer, P., Cartagena, R., Snider, G., Roehrborn, C., Sharifi, R., Blank, W., Pandya, P., Andriole, G.L., Culkin, D., Wheeler, T., Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group, 2012. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 367, 203–213.
49. Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M.G., De Santis, M., Fossati, N., Gross, T., Henry, A.M., Joniau, S., Lam, T.B., Mason, M.D., Matveev, V.B., Moldovan, P.C., van den Bergh, R.C.N., Van den Broeck, T., van der Poel, H.G., van der Kwast, T.H., Rouvière, O., Schoots, I.G., Wiegel, T., Cornford, P., 2017. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology* 71, p. 618–629.
50. Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Garmo, H., Stark, J.R., Busch, C., Nordling, S., Häggman, M., Andersson, S.-O., Bratell, S., Spångberg, A., Palmgren, J., Steineck, G., Adami, H.-O., Johansson, J.-E., SPCG-4 Investigators, 2011. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 364, p. 1708–1717.
51. Akakura, K., Suzuki, H., Ichikawa, T., Fujimoto, H., Maeda, O., Usami, M., Hirano, D., Takimoto, Y., Kamoto, T., Ogawa, O., Sumiyoshi, Y., Shimazaki, J., Kakizoe, T., Japanese Study Group for Locally Advanced Prostate Cancer, 2006. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 36, p. 789–793.
52. De Carlo, F., Celestino, F., Verri, C., Masedu, F., Liberati, E., Di Stasi, S.M., 2014. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: surgical, oncological, and functional outcomes: a systematic review. *Urol. Int.* 93, p. 373–383.
53. Steuber, T., Graefen, M., Haese, A., Erbersdobler, A., Chun, F.K.-H., Schlom, T., Perrotte, P., Huland, H., Karakiewicz, P.I., 2006. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J. Urol.* 175, p. 939–944; discussion p. 944.
54. Rud, E., Baco, E., Klotz, D., Rennesund, K., Svindland, A., Berge, V., Lundeby, E., Wessel, N., Hoff, J.-R., Berg, R.E., Diep, L., Eggesbø, H.B., Eri, L.M., 2015. Does preoperative magnetic resonance imaging reduce the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in a randomised clinical trial? *Eur. Urol.* 68, p. 487–496.
55. Schlomm, T., Tennstedt, P., Huxhold, C., Steuber, T., Salomon, G., Michl, U., Heinzer, H., Hansen, J., Budäus, L., Steurer, S., Wittmer, C., Minner, S., Haese, A., Sauter, G., Graefen, M., Huland, H., 2012. Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients. *Eur. Urol.* 62, p. 333–340.
56. Desai, A., Wu, H., Sun, L., Sesterhenn, I.A., Mostofi, F.K., McLeod, D., Amling, C., Kusuda, L., Lance, R., Herring, J., Foley, J., Baldwin, D., Bishoff, J.T., Soderdahl, D., Moul, J.W., 2002. Complete embedding and close step-sectioning of radical prostatectomy specimens both increase detection of extra-prostatic extension, and correlate with increased disease-free survival by stage of prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 5, p. 212–218.

57. Epstein, J.I., Sauvageot, J., 1997. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J. Urol.* 157, p. 241–243.
58. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol.* 2011;24(1): p. 48-57.
59. Thompson, I.M., Tangen, C.M., Paradelo, J., Lucia, M.S., Miller, G., Troyer, D., Messing, E., Forman, J., Chin, J., Swanson, G., Canby-Hagino, E., Crawford, E.D., 2009. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J. Urol.* 181, p. 956–962.
60. Thompson, I.M., Tangen, C.M., Paradelo, J., Lucia, M.S., Miller, G., Troyer, D., Messing, E., Forman, J., Chin, J., Swanson, G., Canby-Hagino, E., Crawford, E.D., 2006. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 296, p. 2329–2335.
61. Bolla, M., van Poppel, H., Tombal, B., Vekemans, K., Da Pozzo, L., de Reijke, T.M., Verbaeys, A., Bosset, J.-F., van Velthoven, R., Colombel, M., van de Beek, C., Verhagen, P., van den Bergh, A., Sternberg, C., Gasser, T., van Tienhoven, G., Scalliet, P., Haustermans, K., Collette, L., European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups, 2012. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 380, p. 2018–2027.
62. Bolla, M., van Poppel, H., Collette, L., van Cangh, P., Vekemans, K., Da Pozzo, L., de Reijke, T.M., Verbaeys, A., Bosset, J.-F., van Velthoven, R., Maréchal, J.-M., Scalliet, P., Haustermans, K., Piérart, M., European Organization for Research and Treatment of Cancer, 2005. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 366, p. 572–578.
63. Messing, E.M., Manola, J., Yao, J., Kiernan, M., Crawford, D., Wilding, G., di'SantAgnese, P.A., Trump, D., Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886, 2006. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 7, p. 472–479.
64. Abdollah, F., Karnes, R.J., Suardi, N., Cozzarini, C., Gandaglia, G., Fossati, N., Vizziello, D., Sun, M., Karakiewicz, P.I., Menon, M., Montorsi, F., Briganti, A., 2014. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 32, p. 3939–3947.
65. Jegadeesh, N., Liu, Y., Zhang, C., Zhong, J., Cassidy, R.J., Gillespie, T., Kucuk, O., Rossi, P., Master, V.A., Alemozaffar, M., Jani, A.B., 2017. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. *Cancer* 123, p. 512–520.
66. Tilki, D., Preisser, F., Tennstedt, P., Tober, P., Mandel, P., Schlomm, T., Steuber, T., Huland, H., Schwarz, R., Petersen, C., Graefen, M., Ahyai, S., 2017. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int.* 119, p. 717–723.
67. Bolla, M., de Reijke, T.M., Van Tienhoven, G., Van den Bergh, A.C.M., Oddens, J., Poortmans, P.M.P., Gez, E., Kil, P., Akdas, A., Soete, G., Kariakine, O., van der Steen-Banasik, E.M., Musat, E., Piérart, M., Mauer, M.E., Collette, L., EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group, 2009.

- Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 360, p. 2516–2527.
68. Stamey, T.A., Kabalin, J.N., McNeal, J.E., Johnstone, I.M., Freiha, F., Redwine, E.A., Yang, N., 1989. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J. Urol.* 141, p. 1076–1083.
 69. Yamamoto, Y., Offord, C.P., Kimura, G., Kuribayashi, S., Takeda, H., Tsuchiya, S., Shimojo, H., Kanno, H., Bozic, I., Nowak, M.A., Bajzer, Ž., Dingli, D., 2016. Tumour and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy. *Br. J. Cancer* 115, 195–202.
 70. Amling, C.L., Bergstralh, E.J., Blute, M.L., Slezak, J.M., Zincke, H., 2001. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J. Urol.* 165, p. 1146–1151.
 71. Stephenson, A.J., Kattan, M.W., Eastham, J.A., Dotan, Z.A., Bianco, F.J., Lilja, H., Scardino, P.T., 2006. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J. Clin. Oncol.* 24, p. 3973–3978.
 72. Roach, M., Hanks, G., Thames, H., Schellhammer, P., Shipley, W.U., Sokol, G.H., 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.* 65, p. 965–974.
 73. Pound, C.R., Partin, A.W., Eisenberger, M.A., Chan, D.W., Pearson, J.D., Walsh, P.C., 1999. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281, p. 1591–1597.
 74. Habl, G., Sauter, K., Schiller, K., Dewes, S., Maurer, T., Eiber, M., Combs, S.E., 2017. 68 Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate* 77, p. 920–927.
 75. Trock, B.J., Han, M., Freedland, S.J., Humphreys, E.B., DeWeese, T.L., Partin, A.W., Walsh, P.C., 2008. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 299, p. 2760–2769.
 76. Freedland, S.J., Humphreys, E.B., Mangold, L.A., Eisenberger, M., Dorey, F.J., Walsh, P.C., Partin, A.W., 2005. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 294, p. 433–439.
 77. Loeb, S., Roehl, K.A., Viprakasit, D.P., Catalona, W.J., 2008. Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 54, p. 88–94.
 78. Stephenson, A.J., Scardino, P.T., Kattan, M.W., Pisansky, T.M., Slawin, K.M., Klein, E.A., Anscher, M.S., Michalski, J.M., Sandler, H.M., Lin, D.W., Forman, J.D., Zelefsky, M.J., Kestin, L.L., Roehrborn, C.G., Catton, C.N., DeWeese, T.L., Liauw, S.L., Valicenti, R.K., Kuban, D.A., Pollack, A., 2007. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.* 25, p. 2035–2041.
 79. Leonardo, C., Simone, G., Papalia, R., Franco, G., Guaglianone, S., Gallucci, M., 2009. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Int. J. Urol.* 16, p. 584–586.
 80. Rouvière, O., Vitry, T., Lyonnet, D., 2010. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol* 20, p. 1254–1266.

81. De Visschere, P.J.L., Standaert, C., Fütterer, J.J., Villeirs, G.M., Panebianco, V., Walz, J., Maurer, T., Hadaschik, B.A., Lecouvet, F.E., Giannarini, G., Fanti, S., 2019. A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2, p. 47–76.
82. Chade, D.C., Eastham, J., Graefen, M., Hu, J.C., Karnes, R.J., Klotz, L., Montorsi, F., van Poppel, H., Scardino, P.T., Shariat, S.F., 2012. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur. Urol.* 61, p. 961–971.
83. Ahyai SA, Zacharias M, Isbarn H, et al. Prognostic significance of a positive surgical margin in pathologically organ-confined prostate cancer. *BJU Int.* 2010;106(4): p. 478-483.
84. Pound, C.R., Partin, A.W., Epstein, J.I., Walsh, P.C., 1997. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol. Clin. North Am.* 24, p. 395–406.
85. McClelland, S., Sandler, K.A., Degrin, C., Chen, Y., Mitin, T., 2019. Adjuvant vs. salvage radiation therapy in men with high-risk features after radical prostatectomy: Survey of North American genitourinary expert radiation oncologists. *Can Urol Assoc J* 13, E132–E134.
86. Vale CL, Brihoum M, Chabaud S, et al: Adjuvant or salvage radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer? ESMO, Presented September 27, 2019.
87. Ploussard G, Agamy MA, Alenda O, et al. Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment naive patients. *BJU Int.* 2011;107(11): p. 1748-1754.
88. Ploussard G, Drouin SJ, Rode J, et al. Location, extent, and multifocality of positive surgical margins for biochemical recurrence prediction after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2014;32(6): p.1393-1400.
89. Dev HS, Wiklund P, Patel V, et al. Surgical margin length and location affect recurrence rates after robotic prostatectomy. *Urol Oncol.* 2015;33(3):109 p. 107-113.
90. Chun, F.K.-H., Briganti, A., Jeldres, C., Gallina, A., Erbersdobler, A., Schlomm, T., Walz, J., Eichelberg, C., Salomon, G., Haese, A., Currin, E., Ahyai, S.A., Bénard, F., Huland, H., Graefen, M., Karakiewicz, P.I., 2007. Tumour volume and high grade tumour volume are the best predictors of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur. J. Cancer* 43, p. 536–543.
91. Brimo F, Partin AW, Epstein JI. Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. *Urology.* 2010;76(5): p. 1206-1209.
92. Cao D, Humphrey PA, Gao F, Tao Y, Kibel AS. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology.* 2011;77(6): p.1409-1414.
93. Savdie, R., Horvath, L.G., Benito, R.P., Rasiah, K.K., Haynes, A.-M., Chatfield, M., Stricker, P.D., Turner, J.J., Delprado, W., Henshall, S.M., Sutherland, R.L., Kench, J.G., 2012. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int.* 109, p. 1794–1800
94. Sooriakumaran P, Ploumidis A, Nyberg T, et al. The impact of length and location of positive margins in predicting biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy with a minimum follow-up of 5 years. *BJU Int.* 2015;115(1): p.106-113.

10. Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Tilki für die wissenschaftliche Betreuung sowie der freundlichen und ermutigenden Unterstützung während des gesamten Promotionsverfahrens.

Ich möchte mich auch bei Herrn Prof. Dr. Hulan und Prof. Dr. Graefen für die Möglichkeit der Promotion an der Martini-Klinik bedanken.

Herrn Dr. Preisser danke ich für die wissenschaftliche Zusammenarbeit und tatkräftigen Hilfsbereitschaft bei der Supervision dieser Dissertation. Auch Fr. Dr. Knipper gilt mein Dank, die durch konstruktiven und fachlichen Austausch meine Arbeit stets positiv beeinflusst hat.

Über allen Maßen möchte ich mich bei meiner Frau Christiane Coxilha Höltmann bedanken, ohne deren liebevolle, ermutigende und uneingeschränkte Unterstützung sowie Motivation diese Doktorarbeit niemals zustande gekommen wäre. Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich zutiefst für ihren stetigen Rückhalt, Beistand und Hilfe auf meinem bisherigen Lebensweg.

11. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12. Eidesstaatliche 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.

Gilberto Antunes Coxilha