

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Martiniklinik am UKE GmbH  
Prostatakrebszentrum  
Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med. Markus Graefen

## **Einfluss der bilateralen Schonung der neurovaskulären Bündel in Bezug auf das onkologische Ergebnis bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Farid Arad  
aus Hamburg

Hamburg 2021

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.06.2022**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Roland Dahlem**

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

1. Einleitung	S.4
2. Fragestellung und Zielsetzung	S.5
3. Anatomie und Funktion der Prostata	S.5 - 7
3.1 Ätiologie und Epidemiologie des PCa	S.7 - 8
3.2 Diagnostik des PCa (DRU, PSA, TRUS und mpMRT)	S.8 - 10
4. Klassifikation des PCa	S.10 - 11
4.1 Histopathologie, Stadien und Gleason Grading	S.11 - 12
4.2 Klinisches Staging und Risiko Klassifizierung	S.12 - 13
5. Operative Therapie	S.13 -14
6. Neurovascular Structure-adjacent Frozen-section-Examination (NeuroSAFE)- Technik	S.14
7. Funktionelles Outcome hinsichtlich der Schonung der neurovaskulären Bündel (NVB)	S.14 - 15
7.1 Auszug der EAU Guideline in Bezug auf Schonung der NVB beim high- risk PCa	S.15
8. Biochemisches Rezidiv (BCR)	S.16
9. Therapieoptionen des BCR	S.16 - 17
10. Patienten und Methoden (Studienpopulation, operative Herangehensweise, Datenerhebung, Selektion und Endpunkte)	S.17 - 18
11. Statistische Analysen	S.18 - 19
12. Ergebnisse	S.19 - 27
12.1 Deskriptive Statistik	
12.2 Effekt der Schonung der NVB auf biochemisches und klinisches Rezidiv	
12.3 Effekt der Schonung der NVB auf die Metastasierung	
12.4 Effekt der Schonung der NVB auf das Gesamtüberleben	
13. Diskussion	S.27 - 30
14. Fazit	S.31
15. Zusammenfassung/ Summary	S.31
16. Abkürzungsverzeichnis	S.32 - 33
17. Quellenverzeichnis	S.34 - 37
18. Danksagung	S.38
19. Lebenslauf	S.39
20. Eidesstattliche Versicherung	S.40

## 1. Einleitung

Die radikale Prostatektomie (RP) kann gute onkologische Langzeitergebnisse bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (PCa) erzielen [1-3].

Es wurde bereits in einigen vorangegangenen Studien ein verbessertes funktionelles Ergebnis dokumentiert, falls die neurovaskulären Bündel (NVB) im Rahmen der RP erhalten bleiben können [3-7].

So wird die NVB-Schonung bei der RP insbesondere mit besseren Raten bei der erektilen Funktion und der früh- bis mittelfristigen Kontinenz in Verbindung gebracht [4, 6, 8, 9].

Trotz dieser bewiesenen positiven Effekte auf die funktionellen Ergebnisse wird die onkologische Sicherheit der NVB-Schonung weiterhin in Frage gestellt. Aus diesem Grund erhalten die meisten Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa oder Hochrisiko Charakteristika keine NVB-Schonung bei der RP. Auch in den aktuellen Leitlinien wird die NVB-Schonung bei Patienten mit Risiko auf ein extrakapsuläres Wachstum des PCa nicht empfohlen [10]. Bereits vorangegangene Studien berichteten allerdings über vergleichbare Raten positiver chirurgischer Absetzungsränder, sowie von vergleichbaren kurzfristigen onkologischen Ergebnissen für NVB-Schonung gegenüber keiner NVB-Schonung, bei der RP bei Patienten mit PCa mit Hochrisiko Charakteristika [2, 4, 11, 12].

Nach unserem Wissen hat sich bisher keine der vorangegangenen Studien mit der onkologischen Sicherheit der NVB-Schonung bei Patienten mit ausschließlich nicht-organbegrenztem PCa befasst. Um diese Lücke zu schließen, untersuchten wir die Relation zwischen NVB-Schonung und dem onkologischen Ergebnis bei Patienten mit einem Hochrisiko PCa nach D´Amico Kriterien. Im Einzelnen haben wir die Verbindung zwischen bilateraler und unilateraler gegenüber keiner NVB-Schonung und biochemischem Rezidiv (BCR), das Auftreten von Metastasen und das Gesamtüberleben (OS), anhand der Datenbanken zweier high-volume Zentren bei Patienten mit Hochrisiko PCa (nach D´Amico Kriterien) geprüft.

Subgruppenanalysen fokussierten sich hierbei auf Patienten mit klinischem T3 und/ oder ISUP Grad 5 bei der Biopsie, sowie auf Patienten mit histologischem Stadium T3 bei der RP.

## 2. Fragestellung und Zielsetzung

Trotz zahlreicher Behandlungsansätze und Früherkennungsmethoden ist das PCa die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache in Deutschland.

Die Frage nach der optimalen Therapie zu jedem gegebenen Tumorstadium, mit einer möglichst geringen posttherapeutischen Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten, stellt den behandelnden Arzt hierbei vor eine schwierige Aufgabe. Um dieser gerecht zu werden wird meist der aktuellen Leitlinie folgend gehandelt.

Im Falle der kurativ intendierten RP sind für die Patienten, neben dem onkologischen Ergebnis, die postoperative Erektionsfunktion und die Kontinenz Situation zwei der wichtigsten Parameter hinsichtlich der Lebensqualität. Da die NVB eine entscheidende Beteiligung bei diesen tragen sind insbesondere beim fortgeschrittenen PCa studienbasierte Leitlinienempfehlungen wichtig, damit die optimale Therapie für den jeweiligen Patienten angestrebt werden kann.

Die vorgelegte Arbeit widmet sich dem Ziel, die onkologische Sicherheit der Schonung der NVB im Rahmen der RP bei Patienten mit einem Hochrisiko und/ oder lokal fortgeschrittenem PCa zu beurteilen um hierdurch einen ergänzenden Beitrag zu der aktuellen Empfehlung der operativen Therapie des fortgeschrittenen PCa zu leisten.

## 3. Anatomie und Funktion der Prostata

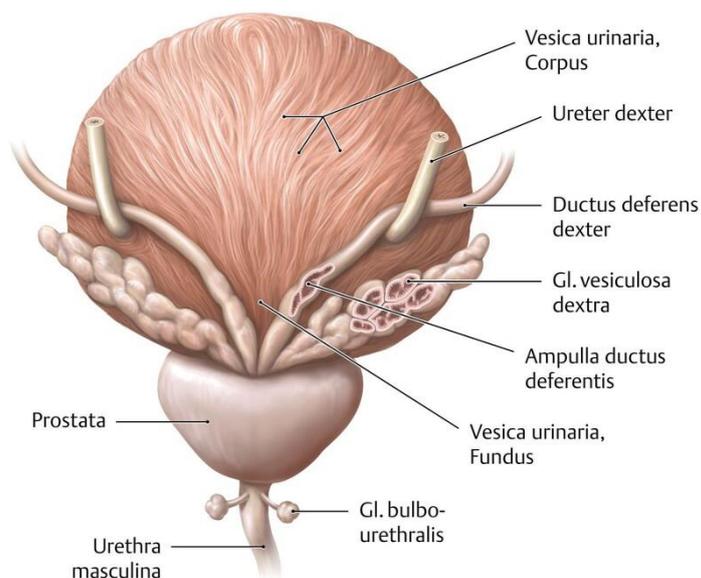
Die knapp kastaniengroße Prostata gehört gemeinsam mit den Gll. vesiculosae (Samenbläschen) und den Gll. bulbourethrales (Cowper'sche Drüsen) zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Sie befindet sich am Blasenausgang und umschließt den proximalen Anteil der Harnröhre (Pars prostatica urethrae). Nach dorsal liegt sie in dichter Beziehung zur Vorderwand des Rektums, welches durch eine bindegewebige Faszia (Fascia rectoprostatica) abgegrenzt wird. Es besteht keine Verbindung zum Peritoneum, da die Prostata vollständig im Spatium extraperitoneale pelvis liegt.

Die Prostata unterteilt sich in zwei Seitenlappen (Lobulus dexter und sinister). Verbunden sind diese dorsal über den Lobus medius sowie ventral durch den Isthmus prostatae. Die gesamte Drüse wird durch eine feste, bindegewebige Kapsel (Capsula prostatica) umschlossen. Die nur histologisch sichtbaren 30-50

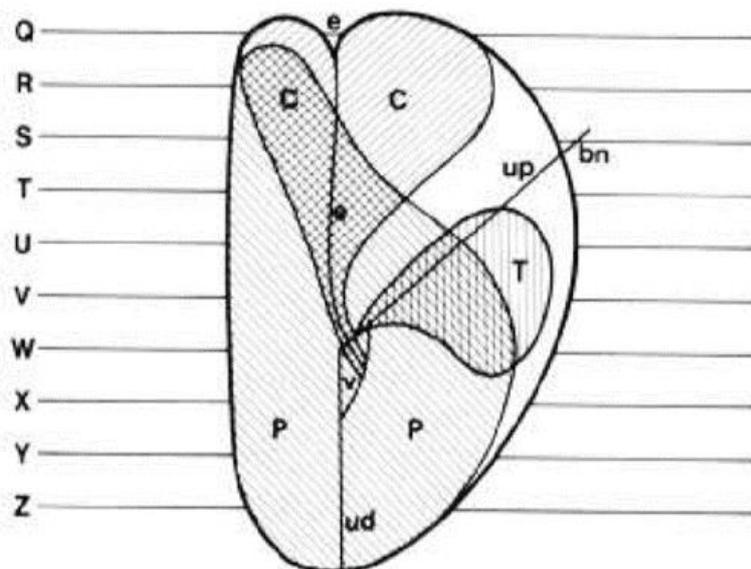
tubuloalveolären Drüsen der Prostata münden über ca. 20 Ausführungsgänge in die Pars prostatica urethrae [13].

Die für die Erektionsfähigkeit notwendigen neurovaskulären Bündel (NVB) verlaufen in der Beckenfaszie, welche die Prostata ummantelt und sich aus der Faszie des Musculus levator ani und der Fascia prostatica zusammensetzt [14]. Die NVB setzen sich aus parasymphatischen Nervenfasern, den Nn. splanchnici pelvini (auch Nn. erigentes genannt) zusammen. Diese entspringen dem 2. bis 4. Sakralnerv und sind für die Innervation der Blase und des Genitals mitverantwortlich [15].

Die Prostata wird zudem nach John E. McNeal seit 1981 in eine bis heute gültige zonale Gliederung aufgeteilt (Abb. 2). Hierbei werden die periphere Zone (PZ), die Transitionalzone (TZ), die Innenzone (CZ) und das anteriore fibromuskuläre Stroma (AFS) voneinander unterschieden. Der Großteil der Prostatakarzinome (70 - 75%) entstehen in der peripheren Zone [16].



**Abb.1, die Prostata aus Schünke et al., Prometheus – Lernatlas der Anatomie [13]**



**Abb. 2, Aufbau der Prostata nach McNeal et al., 1988 [16]**

Sagittales Diagramm der Prostata mit Darstellung der zentralen Zone (C), peripheren Zone (P) und Transitionalzone (T) in Beziehung zu den Ductus ejaculatorii (e), dem Blasenhals (bn), der proximalen Urethra (up), distalen Urethra (du) und dem Colliculus seminalis (v).

Die Transitionalzone ist in der Ebene der größten Fläche dargestellt welche sich lateral der Sagittalebene befindet. Die periphere Zone ist von der Prostataoberfläche aus gesehen dargestellt. Die Ebenen Q bis Z sind ungefähre Lokalisationen von Transversalschnitten durch eine durchschnittlich große Prostata. Die zentrale Zone wird am besten auf Höhe von Q,R,S,T und die Transitionalzone am besten auf Höhe von U,V,W dargestellt.

### 3.1 Ätiologie und Epidemiologie des PCa

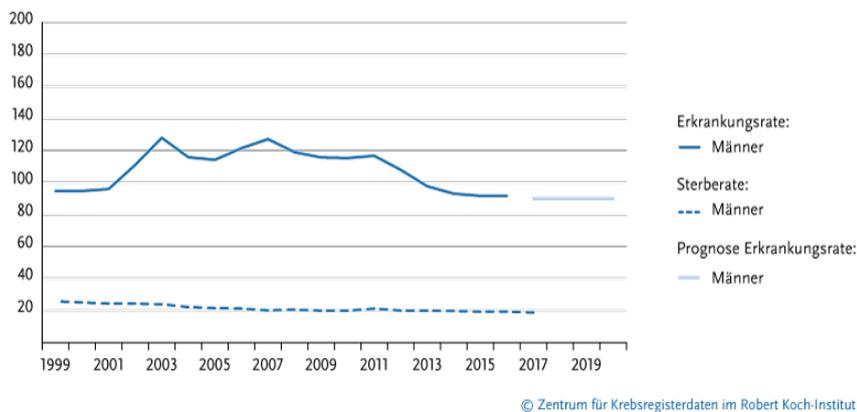
In Europa ist das PCa eine der drei häufigsten krebsbedingten Todesursachen [17]. Die zuletzt durch das Robert Koch Institut erhobene Neuerkrankungsrate an PCa in Deutschland lag im Jahr 2016 bei 58.780, die Sterbefälle bei 14.417. Somit sind Tumoren der Prostata die häufigste Krebsart beim Mann mit einer Sterberate von 19,5 je 100.000 Personen. Insgesamt zeigt sich eine weitgehend konstante altersstandardisierte Erkrankungsrate rückblickend auf die letzten zwei Jahrzehnte, wobei sich – vermutlich aufgrund geringerer PSA-Messungen in der Früherkennung – zwischen den Jahren 2011 bis 2016 eine rückläufige Erkrankungsrate zeigte [18].

Die Ursachen, welche mit einer Erkrankung an Prostatakrebs sowie dessen Verlauf assoziiert sind, sind bisher noch nicht eindeutig geklärt. Da mit steigendem Alter ein höheres Erkrankungsrisiko einhergeht, ist das Lebensalter einer der bekannten Risikofaktoren. Das statistische Risiko eines 35-jährigen Mannes an Prostatakrebs zu erkranken liegt bei unter 0,1%, das Risiko eines 75-jährigen Mannes hingegen bei ca. 5%. Auch die ethnische Herkunft spielt eine Rolle, so sind die Inzidenzwerte im Vergleich bei schwarzafrikanischen Männern höher als bei europäischen und

nordamerikanischen Männern, welche wiederum höhere Erkrankungsraten aufweisen als asiatische Männer. Außerdem sind vermutlich Lebensstil assoziierte Faktoren (Adipositas, Ernährung, Bewegungsmangel) sowie eine genetische Komponente, bei gehäufter Inzidenz innerhalb von Familien, relevant.

Ein weiteres Risiko scheinen sexuell übertragbare Krankheiten sowie chronische Prostatitiden zu sein [19].

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C61, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 je 100.000 (alter Europastandard)



Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C61, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100.000 (alter Europastandard); ([https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/prostatkrebs\\_trend.png?\\_\\_blob=normal](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/prostatkrebs_trend.png?__blob=normal))

### 3.2 Diagnostik des PCa (DRU, PSA, TRUS und mpMRT)

In der urologischen Prostatakrebsfrüherkennung werden verschiedene Untersuchungsmethoden angewendet.

Die digitale rektale Untersuchung (DRU) stellt eine Standarduntersuchung in der Urologie dar. Hierbei können Konsistenz und Abgrenzbarkeit der Prostata zu den benachbarten Organen beurteilt werden. Insbesondere aufgrund der gehäuften Inzidenz von Prostatakarzinomen in der peripheren Zone (70-75%) ist diese Untersuchung von hohem Stellenwert. Die Sensitivität liegt zwar nur bei ca. 59%, die Spezifität jedoch bei bis zu 94% und der negativ prädiktive Wert bei bis zu 99%. Hierbei muss jedoch auch die Abhängigkeit der Erfahrung des Untersuchers berücksichtigt werden [20].

Zur Ergänzung zu der DRU kann in der Prostatakrebsvorsorge auch der PSA-Wert (Prostata spezifisches Antigen) laborchemisch bestimmt werden [21].

Im Rahmen von Screening Untersuchungen bei asymptomatischen Männern zwischen 55 bis 69 Jahren zeigt die Bestimmung des PSA Wertes eine Reduktion der krebsspezifischen Mortalität, sowie eine höhere Detektionsrate von frühen Prostatakrebsstadien [17].

Eine PSA Wert Erhöhung über den festgelegten Schwellenwert von 4 ng/ml ist nicht gleichbedeutend mit dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Auch bei einer benignen Prostatahyperplasie oder einer akuten bzw. einer chronischen Prostatitis kann es zu einer unspezifischen PSA Wert Elevation kommen [22]. Zur genaueren Beurteilung vor Indikationsstellung zur Prostatastanzbiopsie kann die PSA Ratio (PSA Wert geteilt durch Prostatavolumen) genutzt werden. Liegt die PSA Ratio bei 0,25 ng/(ml x cm<sup>3</sup>) liegt der positiv prädiktive Wert vor einer Biopsie bei 56%, bei einer PSA Ratio von 0,4 ng/(ml x cm<sup>3</sup>) steigt der positiv prädiktive Wert auf 93% an [23]. Neben der PSA Ratio ist der PSA Quotient (freies PSA geteilt durch absoluten PSA Wert) ein Hilfsmittel vor Entscheidung zur weiteren invasiven Diagnostik [24, 25].

Neben DRU und PSA Wert werden in der Prostatakrebsfrüherkennung auch bildgebende Verfahren wie der transrektale Ultraschall (TRUS) und das multiparametrische MRT der Prostata herangezogen [26, 27].

In der Untersuchung mittels TRUS lassen sich Veränderungen des Prostataparenchyms bis zu einem gewissen Grad beurteilen. Zeigt sich im TRUS ein echoarmer Bereich, so wird laut Lee et al. in 41% der Fälle bei einer Biopsie ein Prostatakarzinom detektiert. 68% dieser Karzinome wären in der DRU nicht aufgefallen [26]. Insbesondere die kontrastverstärkte Ultraschalldiagnostik scheint die Prostatakrebsdetektionsraten positiv zu beeinflussen zu können [28, 29]. Die Meinung über die Wertigkeit des TRUS divergiert in der aktuellen Literatur aufgrund starker Schwankungen bezüglich Sensitivität und Spezifität [30, 31]. Die TRUS gesteuerte Prostatastanzbiopsie stellt hingegen weiterhin eine Standarddiagnostik in der PCa Erkennung dar [32].

Eine genauere Bildgebung in der Prostatakrebsfrüherkennung und insbesondere der Erhöhung der positiven Ergebnisse der Prostatastanzbiopsie ist die multiparametrische MRT (mpMRT) der Prostata [33]. In der aktuellen deutschen Leitlinie zum Prostatakarzinom (5.2.2/ 5.17 „Rebiopsie“) wird auf dieser Grundlage nach erstmalig erfolgter negativer Biopsie eine Rebiopsie mit vorheriger mpMRT der Prostata empfohlen [34]. Mittels mpMRT der Prostata kann die Detektionsrate signifikanter Prostatakarzinome unter Zuhilfenahme der sogenannten PI-RADS Klassifikation (Prostate Imaging and Reporting System) erhöht werden. Die Einteilung erfolgt von PI-RADS Score 1 und 2 (unauffällig) über PI-RADS Score 3

(nicht sicher maligne bzw. benigne) bis zu PI-RADS Score 4 und 5 (tumorsuspekte Läsion) [35].

#### 4. Klassifikation des PCa

Für das PCa wird die Klassifikation nach TNM-Kriterien durchgeführt. Hierbei werden Tumorausdehnung und Kapselinfiltration des Primärtumors (T) sowie der Grad der Metastasierung (N = Lymphknoten; M = Fernmetastasen) beurteilt (Tab. 1-3) [36]. Der Befund kann klinisch (c) oder histopathologisch (p) erhoben werden.

**Tab. 1, T-Stadien nach TNM-Klassifikation nach Wittekind et al. [36]**

<b>T-Wert</b>	<b>Bedeutung</b>
<b>Tx</b>	Tumor nicht beurteilbar
<b>T1</b>	Tumor nicht tastbar und bildmorphologisch nicht darstellbar
<b>T1a</b>	Tumor wurde zufällig bei Gewebeentfernung entdeckt, ist in weniger als 5% des Gewebes vorhanden
<b>T1b</b>	Tumor wurde zufällig bei Gewebeentfernung entdeckt, ist in mehr als 5% des Gewebes vorhanden
<b>T1c</b>	Erhöhter PSA-Wert, Tumor stanzbiologisch gesichert
<b>T2</b>	Auf die Prostata begrenzter Tumor
<b>T2a</b>	Tumor auf weniger als die Hälfte eines Prostatalappens begrenzt
<b>T2b</b>	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Prostatalappens
<b>T2c</b>	Tumor befällt beide Prostatalappen
<b>T3</b>	Tumor wächst über die Prostatakapsel hinaus
<b>T3a</b>	Tumor wächst ein- oder beidseitig über die Kapsel hinaus
<b>T3b</b>	Tumor befällt die Samenblasen
<b>T4</b>	Tumor hat die benachbarten Organe infiltriert

**Tab.2, N-Status nach TNM-Klassifikation nach Wittekind et al. [36]**

N-Status	Bedeutung
<b>Nx</b>	Beurteilung der regionären Lymphknoten nicht möglich
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in den regionären Lymphknoten

**Tab. 3, M-Status nach TNM-Klassifikation nach Wittekind et al. [36]**

M-Status	Bedeutung
<b>Mx</b>	Beurteilung von Fernmetastasen nicht möglich
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden
<b>M1a</b>	Metastasen in nicht regionären Lymphknoten
<b>M1b</b>	Knochenmetastasen vorhanden
<b>M1c</b>	Metastasen in weiteren Lokalisationen

Ergänzend zur TNM-Klassifikation kennzeichnet die R-Klassifikation die nach Behandlung vorliegende Residualtumorlast (Tab. 4).

**Tab. 4, R-Status nach TNM-Klassifikation nach Wittekind et al. [36]**

R-Status	Bedeutung
<b>Rx</b>	Residualtumorstatus nicht beurteilbar
<b>R0</b>	Kein Residualtumor vorhanden
<b>R1</b>	Mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor vorhanden
<b>R2</b>	Makroskopisch nachweisbarer Residualtumor vorhanden

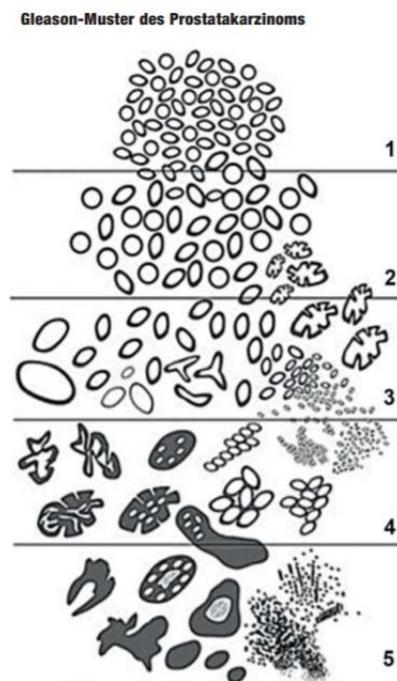
#### 4.1 Histopathologie, Gleason Grading und Stadien

Neben der TNM-Klassifikation wurde bereits in den 1960er Jahren ein Graduierungssystem durch den Pathologen Donald Floyd Gleason eingeführt, welches mehrfach, zuletzt 2016, in seine bis heute gültige Form modifiziert wurde [37]. Der sogenannte Gleason-Grad wird von 1 bis 5 eingeteilt, wobei jeweils die vorliegende histopathologische Gewebsstruktur beurteilt wird. Als Gleason Muster 1 und 2 wird eine nur geringe Veränderung der Gewebestruktur beschrieben, die dem ursprünglichem Prostatagewebe in seinem Aufbau sehr ähnlich ist. Gleason Muster 3 bis 5 entsprechen jeweils einem höheren Entartungsgrad, wobei 5 der stärksten Entdifferenzierung entspricht (Tab. 5) [38].

**Tab. 5, histopathologische Einteilung nach Gleason  
(modifiziert nach Epstein et al.) [38]**

Gleason Grad (Pkt.)	Histopathologisches Wachstumsmuster
1	Scharf begrenzter Knoten, Drüsen gleichförmig, dicht gepackt und mittelgroß
2	Nicht ganz scharf begrenzter Knoten, Drüsen lockerer und ungleichmäßiger
3	Unschärfer Knoten, Drüsen klein und ungleichmäßig, evtl. kleine solide Bezirke
4	Tumorbereich unscharf, Drüsen meist ohne Innenraum, verschmolzene Drüsen, solide Bezirke
5	Tumorbereich unscharf, keine klaren Drüsen, solide Bezirke, weitere Veränderungen

**Abb. 3, histopathologische Einteilung nach Gleason (modifiziert nach Epstein et al.) [38]**



Da in der histologischen Untersuchung häufig mehr als eines der o.g. Wachstumsmuster vorliegt, werden diese mittels des Gleason-Scores angegeben. Bei diesem wird der hauptsächlich aufgefundene Gleason Grad (primäres Muster) mit dem am zweithäufigsten Gleason Grad (sekundäres Muster) addiert (z.B. 3+4=7a; 4+5=9). Zeigt sich lediglich ein Wachstumsmuster im gesamten Präparat, so besteht der Gleason Score aus der alleinigen Addition des entsprechenden Gleason Grads (z.B. 3+3 = 6; 4+4=8)[38].

#### 4.2 Klinisches Staging und Risiko Klassifizierung

Im Rahmen der Beurteilung und Risikostratifizierung spielt der Gleason Score eine tragende Rolle. Durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) wurde ein Gruppensystem erstellt, nach welchem die Prognose des jeweiligen Gleason

Scores abgeleitet werden kann. Je höher der ISUP Grad auf der fünfstufigen Skala ist, desto aggressiver ist der jeweilige Typ des PCa (s. Tab. 6).

**Tab. 6, ISUP Gruppensystem des Prostatakarzinoms [38]**

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	4+5 = 9; 5+4 = 9; 5+5 = 10

Nach Therapie des PCa (z.B. RP oder Strahlentherapie) kann das Tumorprogressionsrisiko anhand der Einteilung nach D´Amico bestimmt werden [39]. Bei dieser Einteilung werden die o.g. Parameter miteinbezogen um drei Rezidivrisiko Kategorien abzubilden (s. Tab. 7, [40]).

**Tab. 7, Risikogruppen nach D´Amico [40]**

Risikogruppe nach D´Amico	Niedriges Rezidivrisiko	Mittleres Rezidivrisiko	Hohes Rezidivrisiko
<b>Tumorstadium</b>	cT1c – 2a und	cT2b und/oder	cT2c – cT3 oder
<b>PSA Wert</b>	< 10 ng/mL und	> 10,0-20,0 ng/mL und/oder	> 20,0 ng/mL oder
<b>Gleason Score</b>	< 7	= 7	8 - 10

Je nach Risikogruppe ist vor einer geplanten Therapie eine bildgebende Ausbreitungsdiagnostik notwendig. Eine niedrige Risikokonstellation macht in der Regel keine Bildgebung notwendig, ab der mittleren Risikogruppe ist zunächst eine Skelettszintigraphie und ggfs. eine Computertomographie des Abdomens erforderlich. Bei hoher Risikokonstellation sind beide zuvor genannten Bildgebungen vor Therapiebeginn obligat, gegebenenfalls kann bei Verdacht auf okkulte Metastasierung auch eine Diagnostik mittels PSMA (Prostata spezifisches Membran Antigen) -PET CT indiziert sein [41].

### 5. Operative Therapie

In der Behandlung des lokal begrenzten PCa spielt die RP (neben der Strahlentherapie) eine tragende Rolle. Zur Durchführung der RP stehen mehrere Zugangswege zur Verfügung. Neben den offenen Zugangswegen (retropubisch oder perineal) sind auch laparoskopische Verfahren möglich. Hierbei ist insbesondere die

roboterassistierte-laparoskopische RP zu erwähnen. Hinsichtlich der postoperativen Ergebnisse zeigen sich keine relevanten Unterschiede bei allen genannten Operationsverfahren [14, 42, 43]. Im Rahmen der Operation werden die Prostata inklusive Kapsel, die Gll. vesiculosae und, bei mittlerem bis hohem Risikoprofil, auch die regionären Lymphknoten entfernt.

Zur Verbesserung des postoperativen Ergebnisses hinsichtlich Potenz und Erlangung der Frühkontinenz können die NVB bei dem Eingriff, sofern möglich, geschont werden. Hierzu ist eine präzise Präparation sowie ein sorgfältiges Vorgehen ohne Anwendung von starkem Zug auf die Prostata oder elektrische Kauterisierung notwendig. Bei intraoperativ deutlich tastbarem Knoten oder Induration der lateralen Beckenfaszie ist bisher eine primäre Entfernung der NVB empfohlen [14].

Zur Wiederherstellung der Abflussverhältnisse nach Prostatektomie ist häufig zunächst eine Blasenhalstruktion notwendig. Anschließend erfolgt die Blasenhalanastomose (Neuverbindung von Blasenhal und Harnröhre) welche durch Einlage eines transurethralen Katheters bis zum Abschluss der Wundheilung geschützt wird.

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

Zur intraoperativen Beurteilung des histopathologischen Absetzungsrandes kann die NeuroSAFE-Technik herangezogen werden. Bei dieser Technik werden die an die NVB angrenzenden Prostataanteile mittels intraoperativer Schnellschnitt Technik beurteilt. Zeigt sich hierbei der Verdacht auf einen R1 Befund durch einen dicht an die Prostatakapsel reichenden oder in die Prostatakapsel infiltrierend wachsenden Tumor, so ist zur Wahrung der onkologischen Sicherheit eine Resektion des angrenzenden NVB notwendig. Wird ein ausreichender Sicherheitsabstand zum Absetzungsrand befundet, ist die Schonung der NVB aus onkologischer Sicht hinreichend sicher [11].

#### 7. Funktionelles Outcome hinsichtlich der Schonung der neurovaskulären Bündel (NVB)

Sofern ein einseitiger oder beidseitiger Erhalt der NVB im Rahmen der RP möglich ist, führt dieses zu deutlich verbesserten Ergebnissen hinsichtlich der

Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Wiedererlangens der Potenz [5, 6]. Die beidseitige Schonung der NVB ist der einseitigen NVB Schonung diesbezüglich überlegen. Ferner zeigen sich auch bessere Kontinenzraten, wenn bei der RP eine primäre Schonung der NVB angestrebt wird, auch wenn diese bei Männern mit einer schon vorliegenden erektilen Dysfunktion erfolgt [8, 9].

Zusammenfassend besteht ein verbessertes funktionelles Ergebnis in Bezug auf Potenserhalt und Kontinenzraten bei primär angestrebter Schonung der NVB, bzw. bilateraler oder unilateraler NVB Schonung für Patienten, die einer RP unterzogen werden.

### 7.1 Auszug der EAU Guideline bezüglich der Schonung der NVB beim high-risk PCa

*“6.2.4 Treatment of locally advanced PCa in the absence of high level evidence a recent systematic review could not define the most optimal treatment option [827]. Randomised controlled trials are only available for EBRT. A local treatment combined with a systemic treatment provides the best outcome, provided the patient is ready and fit enough to receive both.*

*6.2.4.1 Surgery for locally advanced disease as part of a multi-modal therapy has been reported [806, 828, 829]. However, the comparative oncological effectiveness of RP as part of a multi-modal treatment strategy vs. upfront EBRT with ADT for locally advanced PCa remains unknown, although a prospective phase III RCT (SPCG-15) comparing RP (with or without adjuvant or salvage EBRT) against primary EBRT and ADT among patients with locally advanced (T3) disease is currently recruiting [830]. Data from retrospective case series demonstrated over 60% CSS at 15 years and over 75% OS at 10 years [804, 806, 828, 829, 831-834]. For cT3b–T4 disease, PCa cohort studies showed 10-year CSS of over 87% and OS of 65% [835-837]. The indication for RP in all previously described stages assumes the absence of clinically detectable nodal involvement (cN0). In case of suspected positive LNs during RP (initially considered cN0) the procedure should not be abandoned since RP may have a survival benefit in these patients. **Intra-operative frozen section analysis is not justified in this case [550].** An ePLND is considered standard if a RP is planned.” [44]*

## 8. Biochemisches Rezidiv (BCR)

Das BCR beschreibt einen relevanten Anstieg des PSA Wertes nach erfolgter Therapie (RP oder Strahlentherapie). Definiert wird dieser Wert als zweimalige Messung eines PSA Wertes  $> 0,2$  ng/ml nach RP. Nach Strahlentherapie liegt ein BCR vor, wenn es zu einem PSA-Anstieg von 2 ng/ml über den niedrigsten nach Radiatio gemessenen PSA Wert (PSA-Nadir) kommt [45-47]. Auch die PSA Verdoppelungszeit, der präoperative ISUP Grad und der zeitliche Abstand nach Auftreten des BCR sind relevant in der Beurteilung [48, 49]. Sofern nach festgestelltem BCR, unter Berücksichtigung des Patientenalters, vorliegender Komorbiditäten und des Patientenwunsches, eine Therapieindikation besteht, ist zunächst eine bildgebende Diagnostik notwendig, um das genaue therapeutische Vorgehen festlegen zu können. Zur Verfügung stehen hierbei die Skelettszintigraphie, die konventionelle CT Untersuchung sowie das PSMA-PET CT. Das letztgenannte zeigt auch bei geringem PSA Anstieg (0,2-0,5 ng/ml) eine hohe Sensitivität in der Detektion von Metastasen oder eines Lokalrezidivs [50, 51].

Zu unterscheiden ist das BCR von einem posttherapeutisch persistierenden PSA-Wert, da hierbei von einer inkompletten Entfernung der initial vorliegenden Tumorlast auszugehen ist [52].

## 9. Therapieoptionen des BCR

Kommt es nach RP zu einem BCR stehen je nach Patientenalter und vorhandenen Komorbiditäten verschiedene Therapiekonzepte zur Verfügung.

Eines der Konzepte ist die Strahlentherapie der Prostataloge. Falls die entsprechende Indikation besteht, werden mittels der Salvage-Strahlentherapie (SRT) signifikant verbesserte Ergebnisse hinsichtlich des prostatakrebspezifischen Überlebens erzielt. Insbesondere ist dies der Fall wenn die SRT innerhalb von 2 Jahren nach BCR initiiert wird, der PSA Wert  $< 0,5$  ng/ml beträgt oder eine PSA Verdopplungszeit von mehr als 12 Monaten vorliegt [49, 53-55].

Kommt es nach initialer Strahlentherapie zu einem BCR im Sinne eines Lokalrezidivs besteht prinzipiell die kurative Therapieoption durch eine Salvage-Prostatektomie [56]. Hierbei ist insbesondere auf das erhöhte intraoperative und postoperative Komplikationsrisiko hinzuweisen, da es durch eine vorangegangene Strahlentherapie, und den somit veränderten Operationssitus zu einer erhöhten

postoperativen Rate von Inkontinenz und erektiler Dysfunktion kommt. Prognostisch wirken sich ein präoperativer ISUP-Grad  $< 2/3$  des Lokalrezidivs und ein präoperativer PSA-Wert  $< 10$  ng/ml günstig auf das prostatakrebspezifische Überleben aus [57].

Als weitere Therapieoption steht das „Wait-and-See“ Konzept zur Verfügung. Bei diesem wird aufgrund von Komorbiditäten, Patientenalter (Lebenserwartung  $< 10$  Jahre) oder Patientenwunsch auf eine aktive Therapie bei BCR verzichtet, da bei entsprechenden Risikofaktoren (PSA Verdopplungszeit  $> 10$  Monate; ISUP Grad  $< 4$ ) von einem sehr langsamen Progress des PCa auszugehen ist [48, 58].

## 10. Patienten und Methodik

Von 2000 bis 2017 wurden, nach Genehmigung der institutionellen Prüfungsgremien, 6.773 Patienten mit Hochrisiko Charakteristika nach D´Amico von zwei high-volume Center Datenbanken (Ospedale San Raffaele in Mailand, Italien; Martini-Klinik Prostatazentrum in Hamburg, Deutschland) ausgewählt.

Als Ausschlusskriterien wurden eine neoadjuvante Hormontherapie (n= 1.060), Salvage Prostatektomie (n= 38) und unbekannte NVB Prozedur (n= 104) definiert.

Von den verbliebenen 5.571 Patienten mit Hochrisiko PCa nach D`Amico wurden von uns zusätzlich die ausgeschlossen, bei denen das histologische oder klinische Stadium (n= 207), der PSA-Wert (n= 210) und ISUP Grad der Biopsie (n= 25) unbekannt waren. Außerdem wurden die Patienten ausgeschlossen, bei denen keine Informationen zum Prozentsatz positiver Stanzzyylinder bei Prostatabiopsie vorlagen (n= 778). Durch diese Selektionskriterien ergab sich eine Anzahl von 4.351 Patienten mit Hochrisiko PCa nach D`Amico mit komplett vorhandenen klinischen Tumorcharakteristika, auf welche sich unsere aktuelle Analyse bezieht.

## Operative Herangehensweise

Die RP wurde mittels offener retropubischer Variante (n= 3.222) oder Roboter-assistiert laparoskopisch (n= 1.129) durchgeführt. [59, 60]

Die Entscheidung zum Erhalt der NVB erfolgte in einem der mitwirkenden Institute anhand chirurgischer Erfahrung, Nomogrammen sowie intraoperativem Befund (Ospedale San Raffaele).

In dem zweiten mitwirkenden Institut (Martini-Klinik) wurde die Entscheidung zum Erhalt der NVB zusätzlich, wie zuvor beschrieben, mittels intraoperativer

Schnellschnitt Technik (intraoperativ frozen section technique) getroffen [8, 11]. Alle RP Präparate wurden von erfahrenen Uropathologen untersucht.

### Studienendpunkte

Das BCR wurde als zwei konsekutive PSA-Werte  $\geq 0,2$  ng/ml nach der Operation definiert. Die Zeitspanne bis zum Eintritt des BCR wurde berechnet als Zeit zwischen RP und BCR oder der letzten erfolgten Nachsorgeuntersuchung. Bildgebende Staginguntersuchungen bestanden aus Knochenszintigraphie und/ oder Computertomographie und/ oder abdomineller Magnetresonanztomographie und/ oder 11C-Cholin Positronenemissionstomographie/ Computertomographie. Auch die Zeit bis zur Metastasierung wurde als Zeit zwischen RP und Auftreten von Metastasen oder letzter erfolgter Nachsorgeuntersuchung berechnet. Das OS wurde als Zeit zwischen RP bis zum Tod oder letzter erfolgter Nachsorgeuntersuchung berechnet. Das lokal fortgeschrittene PCa wurde als klinisches Stadium T3 und/oder ISUP Grad 5 bei der Biopsie oder als histologisches Stadium T3 bei der RP definiert.

### 11. Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik enthielt Häufigkeiten und Proportionen für kategoriale Variablen. Mediane und Interquartilbereiche (IQR) wurden für kontinuierlich codierte Variablen angegeben. Der Chi-Quadrat Test prüfte die statistische Signifikanz von proportionalen Unterschieden. Der Mann-Whitney U Test wurde zur Prüfung statistischer Signifikanz von Median-Unterschieden genutzt.

Kaplan-Meier Analysen bildeten graphisch das BCR-freie, das metastasenfrem Überleben (MFS) und die OS Raten nach RP ab.

Sechs unabhängige multivariate Cox Regressionsmodelle wurden verwendet um die Beziehung zwischen NVB-Schonung und dem onkologischen Ergebnis zu überprüfen.

Die ersten drei Cox-Regressionmodelle prüften die Beziehung zwischen NVB-Erhalt und BCR, Metastasen und OS in der gesamten Kohorte unter Adjustierung der anschließend genannten verfügbaren klinischen Tumorcharakteristika: Patientenalter bei der Operation, Jahr der Operation, präoperativer PSA-Wert, klinisches Stadium, ISUP Grad der Biopsie, prozentualer Anteil positiver Biopsiezylinder und Charlson comorbidity index (CCI).

Anschließend wurden alle Modelle mit Adjustierung an die klinischen Tumoreigenschaften ausschließlich bei Patienten mit klinischem T3 und/ oder ISUP Grad 5 der Biopsie wiederholt.

Im Gegensatz dazu testeten die zweiten drei Cox-Regressionsmodelle die Beziehung zwischen NVB-Erhalt und BCR, Metastasen und OS in der gesamten Kohorte mit vorliegenden histologischen Tumorcharakteristika mit Adjustierung der folgenden Parameter: Patientenalter während der Operation, Jahr der Operation, präoperativer PSA-Wert, adjuvante Therapie, histologisches Tumorstadium, histologischer Lymphknotenstatus, Status des operativen Resektionsrandes, histologischer ISUP Grad, operative Herangehensweise und CCI.

Abschließend wurden auch diese Modelle mit Adjustierung der histologischen Tumorparameter bei Patienten mit nicht-organbeschränktem PCa (histologisches Stadium T3) wiederholt.

Für alle statistischen Analysen wurde die "R software environment for statistical computing and graphics (version 3.4.0)" verwendet. Alle Tests waren zweiseitig mit einem gesetzten Signifikanzniveau von  $p < 0,5$ .

## 12. Ergebnisse

### 12.1 Deskriptive Statistik

Von 4.351 identifizierten Patienten mit Hochrisikokriterien nach D´Amico wurde bei 35,7% eine bilaterale, bei 38,0% eine unilaterale und bei 26,3% keine NVB-Schonung durchgeführt (Tab. 8, S. 20). Der mediane PSA Wert der Gesamtkohorte lag bei 12,2 ng/ml (IQR: 6,9 – 24,5), das mediane Alter betrug 66,2 Jahre (IQR: 60,8-70,5), die meisten Patienten hatten bei der Biopsie einen ISUP Grad 4-5 (70,9%) und ein klinisches Stadium T1 (55,4%). Positive chirurgische Absetzungsränder traten im Vergleich mit Patienten ohne NVB-Schonung (59,8%) seltener bei Patienten mit bilateraler (30,1 %,  $p < 0,001$ ) oder unilateraler (23,4%,  $p < 0,001$ ) NVB-Schonung auf. Bei Patienten mit unilateraler (91,5%,  $p < 0,001$ ) und bilateraler NVB-Schonung (85,5%,  $p < 0,001$ ) wurde zudem seltener eine adjuvante Therapie notwendig als bei Patienten ohne NVB Schonung (63,7%).

**Tabelle 8: Deskriptive Merkmale von Patienten mit PCa die mittels RP behandelt wurden, eingeteilt nach Status des NVB Erhalts**

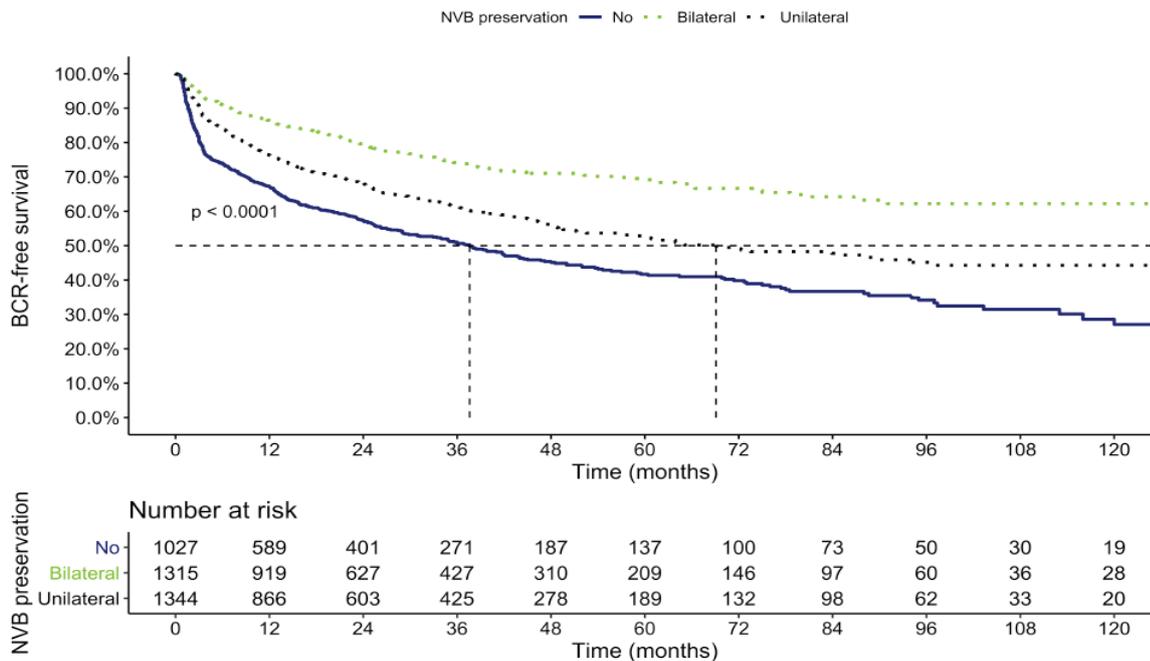
	<b>Gesamt (n=4,351)</b>	<b>Keine NVB Erhaltung (n=1,143, 26.3%)</b>	<b>Unilaterale NVB Erhaltung (n=1,652, 38.0%)</b>	<b>Bilaterale NVB Erhaltung (n=1,556, 35.7%)</b>	<b>p-Wert (kein vs. unilaterales NVB)</b>	<b>p-Wert (kein vs. bilaterales NVB)</b>	<b>p-Wert (bi- vs. unilaterales NVB)</b>
<b>Jahr der OP, Median (IQA)</b>	2013 (2010-2015)	2012 (2009-2014)	2013 (2011-2015)	2013 (2010-2015)	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Praerativer PSA Wert, ng/ml, Median (IQA)</b>	12.2 (6.9-24.5)	16.0 (7.6-32.6)	11.5 (6.8-23.6)	11.3 (6.8-21.5)	<0.001	<0.001	0.1
<b>Alter in Jahren, Median (IQA)</b>	66.2 (60.8-70.5)	67.1 (62.1-71.2)	65.3 (59.9-69.7)	66.3 (61.1-70.6)	0.01	<0.001	<0.001
<b>Prozentsatz positiver Stanzzyliner, Median (IQA)</b>	0.5 (0.3-0.8)	0.8 (0.5-1.0)	0.4 (0.2-0.6)	0.5 (0.3-0.7)	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Follow-up, Monate, Median (IQR)</b>	32.3 (13.0-59.8)	36.2 (13.9-61)	25.1 (12.7-50.6)	35.7 (13.1-60.1)	0.1	<0.001	<0.001
<b>ISUP Grad bei Biopsie, n (%)</b>							
<b>1</b>	402 (9.3)	53 (4.6)	280 (16.9)	69 (4.4)	0.01	<0.001	<0.001
<b>2-3</b>	862 (19.8)	260 (22.7)	318 (19.2)	284 (18.3)			
<b>4-5</b>	3087 (70.9)	830 (72.7)	1054 (63.9)	1203 (77.3)			
<b>Klinisches Tumorstadium, n (%)</b>							
<b>T1</b>	2409 (55.4)	392 (34.3)	1209 (73.2)	808 (51.9)	<0.001	<0.001	<0.001
<b>T2</b>	1634 (37.6)	570 (49.9)	369 (22.3)	695 (44.7)			
<b>T3</b>	308 (7.1)	181 (15.8)	74 (4.5)	53 (3.4)			
<b>Histologisches Tumorstadium, n (%)</b>							
<b>pT2</b>	1453 (33.4)	134 (11.7)	910 (55.1)	409 (26.3)	<0.001	<0.001	<0.001
<b>pT3a</b>	1354 (31.1)	302 (26.4)	443 (26.8)	609 (39.1)			
<b>≥pT3b</b>	1544 (35.5)	707 (61.9)	299 (18.1)	538 (34.6)			
<b>Histologischer ISUP Grad, n (%)</b>							
<b>1</b>	127 (2.9)	17 (1.5)	98 (5.9)	12 (0.8)	<0.001	<0.001	<0.001
<b>2-3</b>	2961 (68.1)	563 (49.3)	1305 (79.1)	1093 (70.2)			
<b>4</b>	168 (3.9)	57 (5.0)	46 (2.8)	65 (4.2)			
<b>5</b>	1091 (25.1)	505 (44.2)	201 (12.2)	385 (24.8)			
<b>Status des chirurgischen Absetzungsrandes, n (%)</b>							
<b>Nein</b>	2744 (63.1)	447 (39.1)	1245 (75.4)	1052 (67.6)	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Ja</b>	1538 (35.3)	683 (59.8)	387 (23.4)	468 (30.1)			
<b>unbekannt</b>	69 (1.6)	13 (1.1)	20 (1.2)	36 (2.3)			
<b>Lymphknoten Status, n (%)</b>							
<b>pN0</b>	2978 (68.4)	547 (47.9)	1334 (80.8)	1097 (70.5)	<0.001	<0.001	<0.001
<b>pN1</b>	1259 (28.9)	581 (50.9)	239 (14.5)	439 (28.2)			
<b>pNX</b>	112 (2.7)	14 (1.2)	78 (4.7)	20 (1.3)			
<b>Adjuvante Therapie, n (%)</b>							
<b>Keine</b>	3571 (82.1)	728 (63.7)	1512 (91.5)	1331 (85.5)	<0.001	<0.001	<0.001
<b>RT</b>	370 (8.5)	161 (14.1)	79 (4.8)	130 (8.4)			
<b>ADT</b>	162 (3.7)	107 (9.4)	10 (0.6)	45 (2.9)			
<b>RT + ADT</b>	180 (4.1)	109 (9.5)	28 (1.7)	43 (2.8)			
<b>CCI, n (%)</b>							
<b>0</b>	3336 (76.7)	855 (74.8)	1291 (78.1)	1190 (76.5)	0.4	0.1	0.5
<b>1</b>	728 (16.7)	211 (18.5)	259 (15.7)	258 (16.6)			
<b>≥2</b>	287 (6.6)	77 (6.7)	102 (6.2)	108 (6.9)			
<b>Operationstechnik, n (%)</b>							
<b>ORP</b>	3222 (74.1)	865 (75.7)	1154 (69.8)	1203 (77.3)	0.04	<0.001	<0.001
<b>RARP</b>	1129 (25.9)	278 (24.3)	498 (30.2)	353 (22.7)			

Abkürzungen: ADT – Androgendeprivationstherapie; CCI -Charlson Comorbidity Index; IQA – Interquartilsabstand; NVB – neurovasculäre Bündel; ORP – offene retropubische radikale Prostatektomie, PSA – Prostata spezifisches Antigen; RARP – roboter-assistierte radikale Prostatektomie; RT – Radiotherapie.

## 12.2 Effekt der Schonung der neurovaskulären Bündel auf das biochemische Rezidiv (BCR)

120 Monate nach RP lagen die BCR-freien Überlebensraten (Abb. 4) bei bilateraler NVB-Schonung bei 62,2%, bei unilateraler NVB Schonung bei 44,3% und ohne NVB-Schonung bei 27,1% ( $p < 0,001$ ).

**Abb. 4, Vergleich des BCR freien Überlebens bei Patienten mit NVB Schonung (uni- und bilateral) sowie bei Patienten ohne NVB-Schonung**



In den multivariaten Cox-Regressionsmodellen wurde, nach Adjustierung der klinischen Tumoreigenschaften, die Beziehung zwischen NVB-Schonung und BCR (Tab. 10, S. 25) geprüft, bilaterale (Hazard Ratio [HR] 0,59, 95% -Konfidenzintervall [CI]: 0,50-0,70,  $p < 0,001$ ) und unilaterale NVB-Schonung (HR 0,86, 95% -CI: 0,74-0,98,  $p = 0,02$ ) waren unabhängige Prädiktoren für ein geringeres BCR-Risiko im Vergleich zu keiner durchgeführten NVB-Schonung.

In den Subgruppenanalysen, die sich nur auf Patienten mit klinischem T3 und/ oder Biopsie-ISUP Grad 5 konzentrierten (Tab. 10, S. 25), blieb die bilaterale NVB-Schonung (HR 0,61, 95% -CI: 0,40-0,93,  $p = 0,02$ ) ein unabhängiger Prädiktor für ein geringeres Risiko eines BCR nach Adjustierung an die klinischen Tumorparameter. Im Gegensatz dazu erreichte die einseitige NVB-Schonung keinen unabhängigen Prädiktorstatus für das Auftreten eines BCR (HR 0,87, 95% -CI: 0,63-1,20,  $p = 0,4$ ).

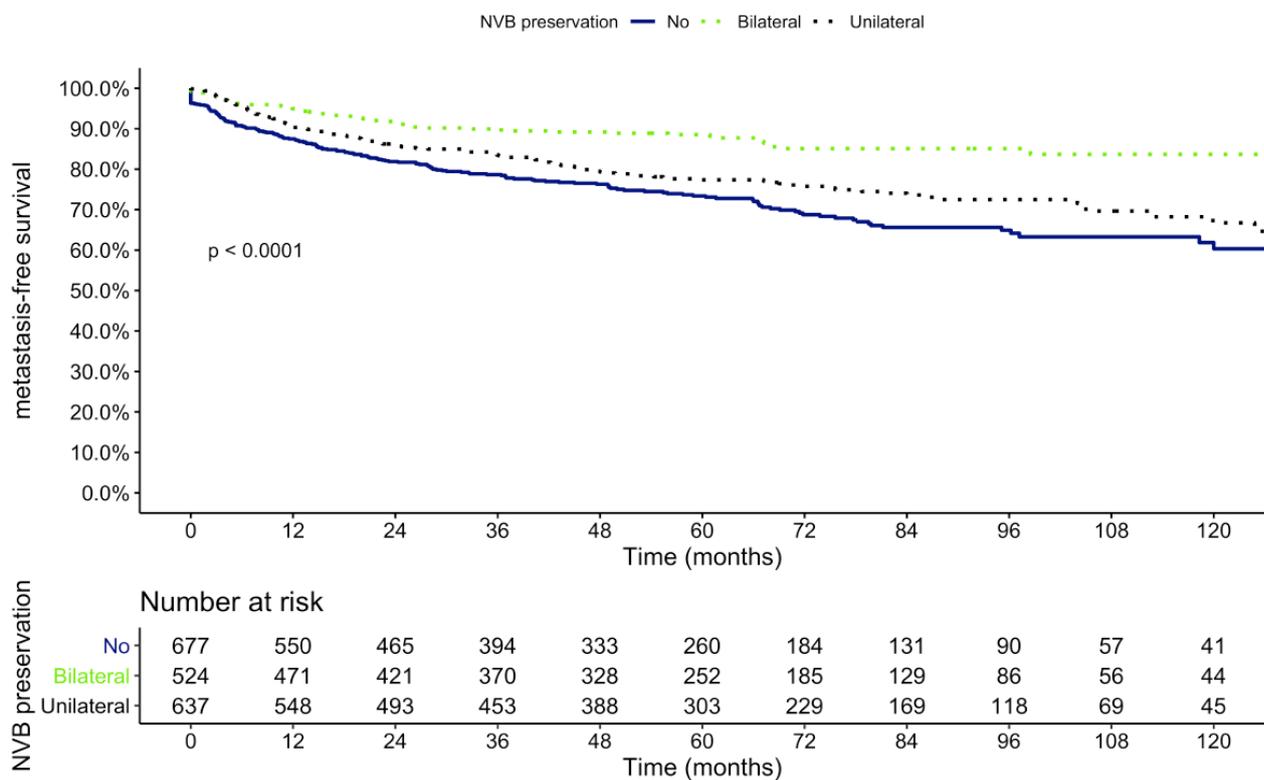
In den multivariaten Cox-Regressionsmodellen wurde nach Adjustierung der histologischen Tumoreigenschaften die Beziehung zwischen NVB-Schonung und BCR (Tab. 9, S. 24) geprüft. Die bilaterale (HR 0,84, 95% -CI: 0,71-1,01,  $p = 0,1$ ) und

die unilaterale NVB-Schonung (HR 1,01, 95% -CI: 0,88-1,18, p = 0,8) waren hierbei keine unabhängigen Prädiktoren für den Eintritt eines BCR verglichen mit keiner erfolgten NVB-Schonung. Ähnliche Ergebnisse für die bilaterale (HR 0,92, 95% -CI: 0,76-1,11, p = 0,4) und unilaterale NVB-Schonung (HR 1,01, 95% -CI: 0,86-1,18, p = 0,9) wurden bei Patienten mit nicht-organbegrenztem PCa (pT3) festgestellt (Tab. 9, S. 24).

### 12.3 Effekt der Schonung der neurovaskulären Bündel auf die Metastasierung

120 Monate nach RP lag die MFS-Rate (Abb. 5) bei bilateraler NVB-Schonung bei 83,7%, bei unilateraler NVB-Schonung bei 66,7 % und ohne NVB-Schonung bei 60,3% (p <0,001).

**Abb. 5 Vergleich des MFS freien Überlebens bei Patienten mit NVB Schonung (uni- und bilateral) sowie bei Patienten ohne NVB Schonung**



In den multivariaten Cox-Regressionsmodellen wurde nach Adjustierung der klinischen Tumorparameter die Beziehung zwischen NVB-Schonung und Metastasierung (Tab. 10, S. 25) getestet. Es zeigte sich, dass die bilaterale NVB-Schonung (HR 0,69, 95% - CI: 0,50-0,94, p = 0,02) ein unabhängiger Prädiktor für ein geringeres Metastasierungsrisiko im Vergleich zu keiner NVB-Schonung darstellt.

Umgekehrt war die unilaterale NVB-Schonung (HR 1,13, 95% -CI: 0,89-1,44, p = 0,3) kein unabhängiger Prädiktor für das Metastasierungsrisiko.

In der Subgruppenanalyse mit Schwerpunkt auf Patienten mit klinischem T3 und/oder ISUP Grad 5 bei Biopsie (Tab. 10, S. 25) erreichten weder die bilaterale (HR 0,53, 95% -CI: 0,26-1,10, p = 0,1) noch die unilaterale NVB-Schonung (HR 0,92, 95% -CI: 0,55-1,53, p = 0,7) einen unabhängigen Prädiktorstatus in Bezug auf das Metastasierungsrisiko.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde nach Adjustierung der histologischen Tumorparameter die Beziehung zwischen NVB-Schonung und Metastasierung (Tab.9, S. 24) verglichen. Weder die bilaterale (HR 0,92, 95% -CI: 0,66-1,29, p = 0,6) noch die unilaterale NVB-Schonung (HR 1,32, 95% -CI: 0,98-1,72, p = 0,1) stellten, verglichen mit ausbleibender NVB-Schonung, einen unabhängigen Prädiktor für das Metastasierungsrisiko dar.

Ähnliche Ergebnisse für die bilaterale (HR 1,01, 95% -CI: 0,71-1,44, p = 0,9) und unilaterale NVB-Schonung (HR 1,36, 95% -CI: 0,96-1,75, p = 0,1) wurden bei Patienten mit nicht-organbeschränktem (pT3) PCa verzeichnet (Tab. 9, S. 24).

**Tabelle 9: Multivariate Cox-Regressionsanalysen zur Prädiktion vom biochemischen Rezidiv, Metastasierung und dem Versterben bei PCa Patienten mit Hochrisiko Kriterien nach D'Amico und einer Subgruppe mit cT3 und/oder ISUP Grad 5 bei Biopsie, die zwischen 2000 und 2015 mittels RP behandelt wurden, adjustiert an histologische Tumormerkmale.**

	Biochemisches Rezidiv				Metastasen				Versterben			
	Gesamtkohorte		pT3 Subgruppe		Gesamtkohorte		pT3 Subgruppe		Gesamtkohorte		pT3 Subgruppe	
	HR (95%-KI)	p-value	HR (95%-KI)	p-Wert								
<b>Keine NVB Erhaltung (Referenz)</b>	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
<b>Unilaterale NVB Erhaltung</b>	1.01 (0.88-1.18)	0.8	1.01 (0.86-1.18)	0.9	1.32 (0.98-1.72)	0.1	1.36 (0.96-1.75)	0.1	0.61 (0.42-0.88)	<0.01	0.57 (0.37-0.86)	<0.01
<b>Bilaterale NVB Erhaltung</b>	0.84 (0.71-1.01)	0.1	0.92 (0.76-1.11)	0.4	0.92 (0.66-1.29)	0.6	1.01 (0.71-1.44)	0.9	0.49 (0.30-0.79)	<0.01	0.51 (0.29-0.91)	0.02
<b>Präoperativer PSA Wert</b>	1.01 (1.01-1.01)	<0.001	1.01 (1.01-1.01)	<0.001	1.01 (0.99-1.01)	0.1	1.01 (0.99-1.01)	0.1	0.99 (0.98-1.01)	0.2	0.99 (0.98-1.01)	0.1
<b>Alter</b>	0.99 (0.98-0.99)	0.03	0.99 (0.98-0.99)	0.02	0.98 (0.96-0.99)	<0.01	0.97 (0.95-0.99)	<0.001	1.03 (0.99-1.05)	0.1	1.02 (0.99-1.05)	0.2
<b>Histologisches Stadium T2 (referent)</b>	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
<b>Histologisches Stadium T3a</b>	2.23 (1.84-2.69)	<0.001	1	-	2.24 (1.47-3.40)	<0.001	1	-	1.03 (0.64-1.65)	0.9	1	-
<b>Histologisches Stadium T3b</b>	3.59 (2.93-4.40)	<0.001	1.66 (1.43-1.93)	<0.001	3.99 (2.60-6.14)	<0.001	1.86 (1.39-2.49)	<0.001	1.47 (0.89-2.44)	0.1	1.35 (0.88-2.08)	0.2
<b>Jahr der Operation</b>	0.99 (0.97-1.01)	0.2	0.99 (0.96-1.01)	0.2	1.40 (1.32-1.48)	<0.001	1.37 (1.29-1.45)	<0.001	0.99 (0.93-1.04)	0.6	0.98 (0.92-1.04)	0.5
<b>ISUP Grad 1-2 (Referenz)</b>	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
<b>ISUP Grad 3</b>	0.96 (0.67-1.37)	0.8	0.95 (0.64-1.41)	0.8	1.06 (0.57-1.97)	0.9	1.15 (0.59-2.21)	0.7	2.01 (0.99-4.05)	0.05	2.32 (1.04-5.20)	0.04
<b>ISUP Grad 4-5</b>	1.50 (1.30-1.73)	<0.001	1.51 (1.30-1.75)	<0.001	1.55 (1.20-2.01)	<0.001	1.55 (1.19-2.03)	<0.01	2.16 (1.44-3.24)	<0.001	2.32 (1.50-3.57)	<0.001
<b>Positiver chirurgischer Absetzungsrand</b>	1.53 (1.34-1.76)	<0.001	1.55 (1.34-1.79)	<0.001	1.30 (1.01-1.67)	0.04	1.34 (1.03-1.74)	0.03	1.47 (1.03-2.12)	0.04	1.70 (1.14-2.53)	<0.01
<b>Lymphknotenstatus pN0 (Referenz)</b>	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
<b>Lymphknotenstatus pNX</b>	0.70 (0.45-1.08)	0.1	0.86 (0.49-1.51)	0.6	1.53 (0.69-3.36)	0.3	2.83 (1.29-6.19)	<0.01	1.58 (0.77-3.25)	0.2	3.40 (1.45-7.95)	<0.01
<b>Lymphknotenstatus pN1</b>	1.78 (1.53-2.06)	<0.001	1.67 (1.43-1.95)	<0.001	1.50 (1.15-1.96)	<0.01	1.45 (1.10-1.90)	<0.01	1.36 (0.90-2.06)	0.1	1.44 (0.94-2.21)	0.1
<b>Offen (Referenz)</b>	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
<b>RARP</b>	0.99 (0.84-1.18)	0.9	0.99 (0.82-1.20)	0.9	0.72 (0.50-1.03)	0.1	0.76 (0.52-1.11)	0.2	0.62 (0.31-1.25)	0.2	0.68 (0.32-1.45)	0.3
<b>CCI 0 (Referenz)</b>	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
<b>CCI 1</b>	0.99 (0.86-1.16)	0.9	0.99 (0.84-1.17)	0.9	1.20 (0.90-1.61)	0.2	1.21 (0.89-1.63)	0.2	1.28 (0.86-1.92)	0.2	1.22 (0.78-1.90)	0.4
<b>CCI ≥2</b>	1.01 (0.80-1.27)	0.9	1.09 (0.85-1.40)	0.5	0.93 (0.59-1.46)	0.8	0.79 (0.48-1.33)	0.4	2.33 (1.48-3.66)	<0.001	1.44 (0.80-2.61)	0.2
<b>Keine adjuvante Therapie (Referenz)</b>	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
<b>RT</b>	0.28 (0.23-0.36)	<0.001	0.29 (0.23-0.36)	<0.001	0.48 (0.33-0.70)	<0.001	0.46 (0.31-0.68)	<0.001	0.63 (0.36-1.09)	0.1	0.61 (0.35-1.07)	0.1
<b>ADT &amp; RT</b>	0.32 (0.26-0.40)	<0.001	0.34 (0.26-0.40)	<0.001	0.68 (0.49-0.95)	0.02	0.66 (0.47-0.92)	0.02	0.52 (0.30-0.90)	0.02	0.48 (0.28-0.84)	<0.01

Abkürzungen: KI – Konfidenzintervall; HR- Hazard Ratio; NVB – neurovasculäre Bündel; PSA – Prostate spezifisches Antigen; ADT – Androgendeprivationstherapie; RARP – roboterassistierte radikale Prostatektomie; RT– Radiotherapie.

**Tabelle 10: Multivariate Cox-Regressionsanalysen zur Prädiktion vom biochemischen Rezidiv, Metastasierung und dem Versterben bei PCa Patienten mit Hochrisiko Kriterien nach D'Amico und einer Subgruppe mit cT3 und/oder ISUP Grad 5 bei Biopsie, die zwischen 2000 und 2015 mittels RP behandelt wurden, adjustiert an klinische Tumormerkmale.**

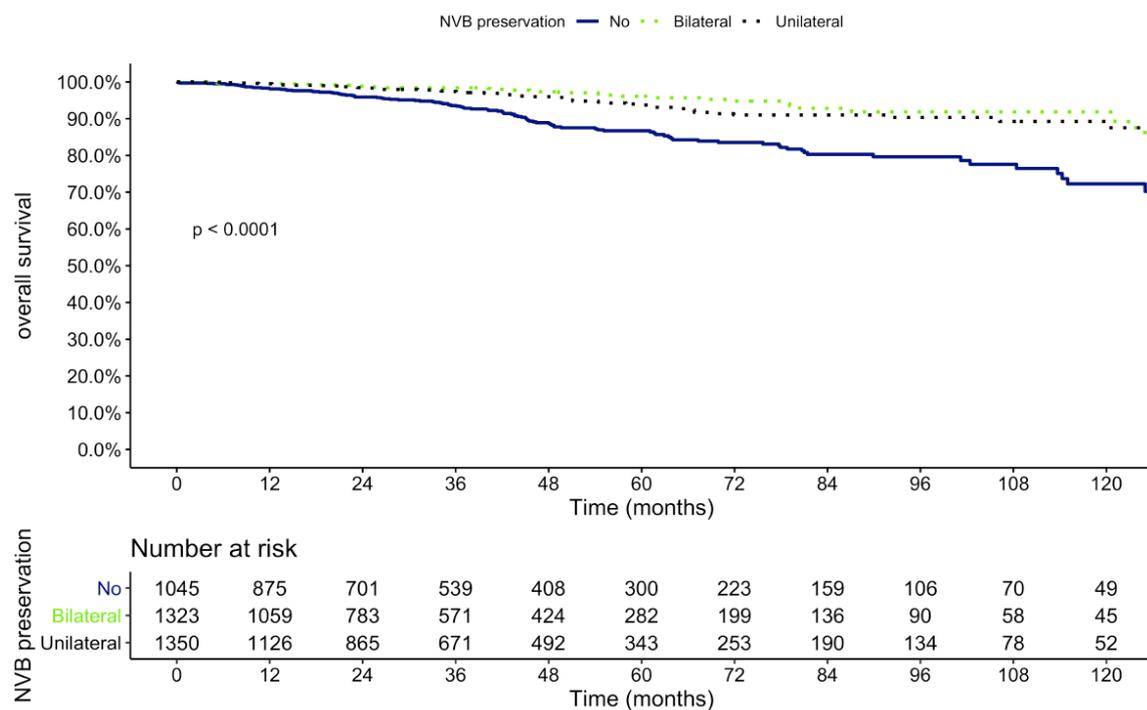
	Biochemisches Rezidiv				Metastasen				Versterben			
	Gesamtkohorte		cT3GG5 Subgruppe		Gesamtkohorte		cT3GG5 Subgruppe		Gesamtkohorte		cT3GG5 Subgruppe	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p - Wert	HR (95%-KI)	p - Wert	HR (95%-KI)	p - Wert	HR (95%-KI)	p - Wert	HR (95%-KI)	p - Wert
<b>Keine NVB Erhaltung (Referenz)</b>	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
<b>Unilaterale NVB Erhaltung</b>	0.86 (0.74-0.98)	0.02	0.87 (0.63-1.20)	0.4	1.13 (0.89-1.44)	0.3	0.92 (0.55-1.53)	0.7	0.49 (0.34-0.70)	<0.001	0.48 (0.20-1.15)	0.1
<b>Bilaterale NVB Erhaltung</b>	0.59 (0.50-0.70)	<0.001	0.61 (0.40-0.93)	0.02	0.69 (0.50-0.94)	0.02	0.53 (0.26-1.10)	0.1	0.41 (0.26-0.64)	<0.001	0.67 (0.29-1.58)	0.4
<b>Präoperativer PSA Wert</b>	1.01 (1.002-1.01)	<0.001	1.001 (0.99-1.01)	0.1	1.01 (1.01-1.01)	<0.001	1.01 (0.99-1.01)	0.3	1.004 (0.99-1.01)	0.1	1.004 (0.99-1.01)	0.4
<b>Alter</b>	0.99 (0.98-0.999)	0.02	0.99 (0.98-1.02)	0.8	0.98 (0.96-0.99)	<0.01	0.99 (0.96-1.02)	0.5	1.01 (0.99-1.03)	0.3	0.99 (0.95-1.03)	0.6
<b>Jahr der Operation</b>	1.01 (0.99-1.03)	0.2	1.06 (1.01-1.10)	0.01	1.40 (1.34-1.47)	<0.001	1.32 (1.21-1.43)	<0.001	1.01 (0.96-1.06)	0.8	1.06 (0.95-1.19)	0.3
<b>Klinisches Stadium T1 (Referenz)</b>	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
<b>Klinisches Stadium T2</b>	1.21 (1.08-1.37)	<0.01	-	-	1.38 (1.11-1.71)	<0.01	-	-	1.23 (0.91-1.67)	0.2	-	-
<b>Klinisches Stadium T3</b>	0.91 (0.72-1.16)	0.4	-	-	1.08 (0.72-1.61)	0.7	-	-	0.97 (0.54-1.74)	0.9	-	-
<b>Biopsie ISUP Grad 1 (Referenz)</b>	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
<b>Biopsie ISUP Grad 2-3</b>	1.75 (1.33-2.32)	<0.001	-	-	1.67 (0.87-3.21)	0.1	-	-	1.24 (0.67-2.29)	0.2	-	-
<b>Biopsie ISUP Grad 4-5</b>	1.86 (1.42-2.43)	<0.001	-	-	2.22 (1.18-4.17)	0.01	-	-	1.48 (0.82-2.68)	0.5	-	-
<b>Prozentsatz positiver Stanzylinder</b>	2.22 (1.77-2.78)	<0.001	2.41 (1.39-4.18)	<0.01	2.75 (1.86-4.07)	<0.001	4.36 (1.83-10.4)	<0.001	1.38 (0.77-2.48)	0.3	1.89 (0.55-6.47)	0.3
<b>CCI 0 (Referenz)</b>	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
<b>CCI 1</b>	1.06 (0.92-1.22)	0.4	1.26 (0.90-1.74)	0.2	1.15 (0.88-1.51)	0.3	1.43 (0.87-2.34)	0.2	1.16 (0.79-1.70)	0.4	1.46 (0.69-3.09)	0.3
<b>CCI ≥2</b>	1.07 (0.86-1.33)	0.5	0.92 (0.52-1.63)	0.8	0.96 (0.63-1.44)	0.8	0.68 (0.25-1.89)	0.5	2.25 (1.47-3.44)	<0.001	2.75 (1.17-6.47)	0.02

Abkürzungen: CCI –Charlson Comorbidity Index; KI – Konfidenzintervall; HR- Hazard Ratio; NVB – neurovaskuläre Bündel; PSA – Prostata spezifisches Antigen.

## 12.4 Effekt der Schonung der neurovaskulären Bündel auf das Gesamtüberleben (OS)

120 Monate nach RP betragen die OS-Raten bei bilateraler NVB-Schonung 91,8 %, bei unilateraler NVB-Schonung 87,5 % und ohne NVB-Schonung 72,3% ( $p < 0,001$ ) (Abb. 6).

**Abb. 6 Vergleich des OS bei Patienten mit NVB Schonung (uni- und bilateral) sowie bei Patienten ohne NVB Schonung**



In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde nach Adjustierung der klinischen Tumorparameter die Beziehung zwischen NVB-Konservierung und dem Versterben geprüft (Tab. 10, S. 25). Hierbei zeigte sich, dass die bilaterale (HR 0,41, 95% - CI: 0,26-0,64,  $p < 0,001$ ) und die unilaterale NVB-Schonung (HR 0,49, 95% - CI: 0,34–0,70,  $p < 0,001$ ), verglichen mit ausbleibender NVB-Schonung, unabhängige Prädiktoren für ein geringeres Todesrisiko darstellen.

In der Subgruppenanalyse mit Schwerpunkt auf Patienten mit klinischem T3 Tumor und/ oder ISUP Grad 5 bei Biopsie (Tab. 10, S. 25) erreichten die bilaterale (HR 0,67, 95% -CI: 0,29-1,58,  $p = 0,4$ ) und die unilaterale NVB-Schonung (HR 0,48, 95 % -CI: 0,20-1,15,  $p = 0,1$ ) keinen unabhängigen Prädiktorstatus hinsichtlich der Todesraten.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde nach Adjustierung der histologischen Tumorparameter die Beziehung zwischen NVB-Schonung und Eintritt

des Todes geprüft (Tab. 9, S. 24), es zeigte sich, dass die bilaterale (HR 0,49, 95% - CI: 0,30-0,79,  $p < 0,01$ ) und die unilaterale NVB-Schonung (HR 0,61, 95% - CI: 0,42-0,88,  $p < 0,01$ ) unabhängige Prädiktoren für ein geringeres Todesrisiko im Vergleich ausbleibender NVB-Schonung darstellen. Ähnliche Ergebnisse für die bilaterale (HR 0,51, 95% - CI: 0,29-0,91,  $p < 0,02$ ) und unilaterale NVB-Schonung (HR 0,57, 95% - CI: 0,37-0,86,  $p < 0,01$ ) wurden bei Patienten mit nicht-organbegrenztem (pT3) PCa festgestellt (Tab. 9, S. 24).

### 13. Diskussion

Die NVB-Schonung im Rahmen der RP erhöht die funktionellen Ergebnisse bei Patienten mit PCa [4, 5].

Aufgrund dieser Tatsache sollte die NVB-Schonung einem möglichst großen Anteil von Patienten mit geplanter RP angeboten werden, sofern dieses möglich und von onkologischer Seite vertretbar ist. Schon jetzt wird die NVB-Schonung häufig bei Patienten mit organbegrenztem PCa durchgeführt. Bei Patienten mit Hochrisiko/ oder nicht-organbegrenztem PCa wird die NVB-Schonung jedoch noch kritisch gesehen, da diese zu einem schlechteren onkologischen Resultat führen könnte. Auch in der aktuellen Leitlinie der European Association of Urology (Version 2020) wird bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein extrakapsuläres Tumorwachstum die NVB-Schonung bei der RP als kontraindiziert beschrieben (basierend auf cT, Gleason Score, Nomogrammen und MRT Diagnostik)[10]. Demzufolge muss die onkologische Sicherheit der NVB-Schonung bei Patienten mit aggressivem, nicht-organbegrenzten PCa analysiert werden. Um dieser Thematik gerecht zu werden, untersuchten wir die Beziehung zwischen NVB-Schonung (bilateral und unilateral) und keiner NVB-Schonung bei Patienten mit Hochrisiko PCa nach D´Amico anhand der Datenbanken zweier high-volume RP Zentren. Unsere Analyse erbrachte einige bemerkenswerte Ergebnisse.

Erstens zeigte sich, dass in unserer Patientenkohorte eine höhere Anzahl von Patienten bei der RP eine bilaterale (35,7%) oder unilaterale NVB-Schonung (38,0%) erhielten als keine NVB-Schonung (26,3%). Ferner kam es bei Patienten mit bilateraler (30,1%,  $p < 0,001$ ) oder unilateraler NVB-Schonung (23,4%,  $p < 0,001$ ) seltener zu einem positiven chirurgischen Resektionsrand als bei Patienten ohne NVB-Schonung (59,8%). Diese Ergebnisse sind vielversprechend und bekräftigen die Arbeit von Preston et al., welcher auch von einer niedrigeren Rate an positiven

chirurgischen Resektionsrändern bei bilateraler NVB-Schonung, verglichen mit ausbleibender NVB-Schonung bei Patienten mit histologisch gesichertem Tumorstadium T3 PCa, berichtet [61].

Allerdings unterscheiden sich unsere Ergebnisse von der Arbeit von Liss et al., in welcher eine höhere Rate von positiven chirurgischen Resektionsrändern bei bilateraler NVB-Schonung bei Patienten mit histologisch gesichertem Tumorstadium T3 PCa beschrieben wird (39.5 vs. 21.7%)[62]. Jedoch basierte die Studie von Liss et al. auf einer kleineren Patientenkohorte von Patienten mit histologischem Tumorstadium T3 (n=61) im Vergleich zu der aktuellen Arbeit (n= 2.898) [62].

Zweitens lagen die BCR-freien Überlebensraten 120 Monate nach RP bei bilateraler NVB-Schonung bei 62,2%, bei unilateraler NVB-Schonung bei 44,3% und bei ausbleibender NVB-Schonung bei 27,1% ( $p < 0,001$ ). Darüber hinaus waren in den multivariaten Cox-Regressionsmodellen, nach Anpassung an klinischen Kovariablen, die bilaterale und unilaterale NVB-Schonung unabhängige Prädiktoren für ein geringeres BCR-Risiko im Vergleich zu ausbleibender NVB-Schonung. Des Weiteren wurde sogar in den Subgruppenanalysen, welche sich ausschließlich auf Patienten mit klinischem T3 und/ oder ISUP Grad 5 bei Biopsie (mit Adjustierung der histologischen Tumorparameter) konzentrierten, sowie bei Patienten mit nicht-organbegrenztem Tumorwachstum gezeigt, dass die NVB-Schonung das BCR-freie Überleben nicht negativ beeinträchtigt. Diese Ergebnisse bestätigen ähnliche Ergebnisse aus einer früheren Studie, welche sich mit der NVB-Schonung bei Patienten mit organbegrenztem PCa befasste. Roder et al. berichteten, dass die NVB-Schonung kein unabhängiger Prädiktor für ein BCR bei Patienten mit organbegrenztem PCa ist [63]. Beachtenswert ist, dass unsere Ergebnisse auf einer Kohorte basierten, die ausschließlich aus Patienten mit Hochrisiko-PCa bestand und die Ergebnisse darauf hinweisen, dass die NVB-Schonung selbst bei Patienten mit aggressiverem, nicht-organbeschränktem PCa, zu keiner schlechteren langfristigen BCR-freien Überlebensrate nach RP führt.

Drittens betragen die MFS-Raten 120 Monate nach RP bei bilateraler NVB-Schonung 83,7%, bei unilateraler NVB Schonung 66,7% und ohne NVB-Schonung 60,3% ( $p < 0,001$ ). In den multivariaten Cox-Regressionsmodellen innerhalb der Gesamtkohorte und in Subgruppenanalysen steigerte die bilaterale und die unilaterale NVB-Schonung das langfristige Risiko für Metastasenbildung nicht, und

bestätigte außerdem die Modelle mit Fokus auf das BCR unter Verwendung eines klinisch relevanteren Endpunktes.

Abschließend zeigt unsere Analyse, welche sich auf das OS konzentrierte, dass 120 Monate nach der RP die OS-Raten bei bilateraler NVB-Schonung bei 91,8%, bei unilateraler NVB-Schonung bei 87,5% und bei ausbleibender NVB-Schonung bei 72,3% ( $p < 0,001$ ) lagen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen für BCR und Metastasierung wurde in den Cox-Regressionsmodellen, welche die Beziehung zwischen NVB-Schonung und dem Versterben prüften, kein erhöhtes Risiko für den Todeseintritt aufgrund bilateraler oder unilateraler NVB-Schonung festgestellt.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass die NVB-Schonung bei Patienten mit Hochrisiko und/ oder lokal fortgeschrittenem PCa sowie bei Patienten mit nicht-organbeschränktem PCa durchführbar und sicher ist. Außerdem erhöhte die bilaterale und die unilaterale NVB-Schonung die Rate der positiven chirurgischen Resektionsränder nicht. Es ist bemerkenswert, dass die NVB-Schonung das langfristige BCR-freie Überleben, das MFS und das OS nicht negativ beeinflusste.

Unsere Gesamtergebnisse konnten sowohl in Subgruppenanalysen, mit Fokus auf Patienten mit klinischem Stadium T3 und/ oder ISUP Grad 5 in der Biopsie, als auch bei Patienten mit histologisch gesichertem Stadium T3 bei der RP bestätigt, und bestärken unsere Ergebnisse, wonach eine NVB-Schonung die onkologischen Ergebnisse nicht negativ beeinträchtigt. Sofern die angewandte Technik den Anteil der positiven chirurgischen Resektionsränder nicht negativ beeinflusst, welche einen wichtigen Behandlungsindikator darstellt und mit schlechteren onkologischen Resultaten nach RP assoziiert ist, kann eine solche Technik somit sicher durchgeführt werden [64, 65].

Somit ist die NVB-Schonung in erfahrenen Händen selbst bei Patienten mit Hochrisiko und/ oder lokal fortgeschrittenem PCa ein onkologisch sicheres Verfahren. Trotzdem sollte die Indikation zur Durchführung einer NVB-Schonung bei Patienten mit aggressiver Erkrankung hauptsächlich auf individuellen Tumorparametern und präoperativen Nomogrammen beruhen, oder falls möglich, mittels intraoperativer Schnellschnitt (NeuroSAFE) -Technik abgesichert werden [66, 67].

Nach unserem Wissen ist unsere Studie die erste und größte, die die Auswirkungen der NVB-Schonung auf die langfristigen onkologischen Ergebnisse innerhalb einer

Kohorte untersuchte, die ausschließlich aus Hochrisiko- und/ oder lokal fortgeschrittenem PCa bestand.

Auch die limitierenden Faktoren unserer Studie sind zu erwähnen. In erster Linie teilt unsere Studie die Einschränkungen aller ähnlichen Studien, die auf retrospektiven Daten basieren. Hierbei weisen wir darauf hin, dass unsere Studienkohorte aus den Datenbanken zweier der größten europäischen Prostatakrebszentren bezogen wurde. Deshalb wären weitere, idealerweise multi-institutionelle prospektiv randomisierte Studien wünschenswert, um unsere Ergebnisse zu bestätigen. Leider sind uns derzeit keine entsprechenden rekrutierenden, laufenden oder geplanten Studien bekannt. Außerdem wurden zwar alle Prostatektomiepräparate von engagierten Uropathologen untersucht, jedoch erfolgte keine zentrale histologische Überprüfung der Befunde. In Anbetracht dessen besteht die Möglichkeit einer Beeinflussung unserer Ergebnisse durch eine Interobserver-Variabilität.

Darüber hinaus basieren unsere Ergebnisse auf den Datensätzen von zwei großen high-volume Prostatakrebszentren, in denen die Operationen ausschließlich durch erfahrene Operateure erfolgen, sodass unsere Ergebnisse eventuell nicht auf Krankenhäuser mit niedrigeren Fallzahlen oder mit weniger erfahrenen Operateuren anwendbar sind.

Abschließend ist zu erwähnen, dass unsere Ergebnisse durch einen geringen Selektionsbias beeinflusst sein könnten, da es, trotz verlässlicher multivariabler Adjustierung, im Ermessen der Operateure lag, sich im Falle einer ungünstigen Tumorkonstellation gegen eine primäre NVB-Schonung zu entscheiden. Gleichwohl haben alle von uns selektierten Patienten zumindest eines der Hochrisiko Kriterien nach D'Amico erfüllt und unsere Ergebnisse wurden sowohl in den Subgruppenanalysen bestätigt, in welchen der Fokus auf Patienten mit klinischem Stadium T3 und /oder ISUP Grad 5 bei der Biopsie gerichtet wurde, als auch bei Patienten mit, im Rahmen der RP, histologisch gesichertem Stadium T3.

Zusammenfassend demonstrieren unsere Ergebnisse, trotz der oben genannten Limitationen, sogar bei Patienten mit Hochrisiko und/ oder lokal fortgeschrittenem PCa, die Durchführbarkeit sowie die onkologische Sicherheit der NVB-Schonung.

Demzufolge sollte die primäre NVB-Schonung, bei einem gut selektiertem Patientenkollektiv mit Risiko für ein nicht-organbegrenzt PCa, oder mit Hochrisiko Kriterien, nicht kategorisch vor der RP ausgeschlossen werden.

#### 14. Fazit

Die Schonung der NVB war bei Patienten mit Hochrisiko und/ oder lokal fortgeschrittenem PCa nicht mit einem schlechteren onkologischen Ergebnis assoziiert und kann bei gut selektierten Patienten, welche ein Risiko für ein nicht-organbegrenztes PCa haben, angeboten werden.

#### 15. Zusammenfassung

Von 4.351 Patienten mit Hochrisiko Kriterien nach D'Amico wurde bei 35,7 % eine bilaterale, bei 38,0 % eine unilaterale und bei 26,3 % keine NVB-Schonung durchgeführt. 120 Monate nach RP wurde bei bilateraler NVB-Schonung ein BCR-freies Überleben von 62,2%, ein MFS von 83,7% und eine OS-Rate von 91,8% ( $p < 0,001$ ) gemessen, bei unilateraler NVB-Schonung lag das BCR-freie Überleben bei 44,3%, das MFS bei 66,7% und die OS bei 87,5% ( $p < 0,001$ ), ohne NVB-Schonung lag das BCR-freie Überleben bei 27,1%, das MFS bei 60,3% und das OS bei 72,3% ( $p < 0,001$ ). Im Vergleich mittels multivariater Cox Regressionsmodelle zeigte sich kein Anstieg des Risikos für ein BCR, Metastasen oder Todeseintritt in Bezug auf bilaterale, unilaterale oder keine NVB Schonung in der gesamten Kohorte sowie der Subgruppen mit einem klinischen Stadium T3 und/oder ISUP Grad 5 bei der Biopsie sowie bei histopathologisch gesichertem Stadium T3.

#### Summary

Of 4,351 patients with D'Amico high-risk, 35.7 vs. 38.0 vs. 26.3% underwent bilateral vs. unilateral vs. no NVB preservation, respectively. At 120 months after RP BCR-free, metastasis-free survival and OS rates were 62.2 vs. 44.3 vs. 27.1% ( $p < 0.001$ ), 83.7 vs. 66.7 vs. 60.3% ( $p < 0.001$ ) and 91.8 vs. 87.5 vs. 72.3% ( $p < 0.001$ ) for bilateral vs. unilateral vs. no NVB preservation, respectively. In multivariable Cox regression models, bilateral and unilateral compared to no NVB preservation did not increase the risk for BCR, metastasis or death in the entire cohort and in subgroups with clinical stage T3 and/or biopsy ISUP grade 5, as well as pathologic stage T3.

## 16. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AFS	Anteriores fibromuskuläres Stroma
BCR	Biochemisches Rezidiv (biochemical recurrence)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
CZ	Zentrale Zone
DRU	digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
et al.	und andere
fPSA	freies prostataspezifisches Antigen
ggf.	gegebenenfalls
HR	Hazard ratio
IQA	Interquartilsabstand
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NeuroSAFE	Neurovascular Structure Adjacent Frozen-section Examination (eine Form der Schnellschnittdiagnostik)
PCa	Prostatakarzinom
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PSMA-PET-CT	Prostata-spezifische Membran-Antigen - Positronen-Emissions-Tomographie
p-Wert	Wahrscheinlichkeits („probability“) - Wert
PZ	Periphere Zone
R-Status	Residualstatus
RP	radikale Prostatektomie
R0	negativer chirurgischer Absetzungsrand
R1	positiver chirurgischer Absetzungsrand
SRT	Salvage Radiotherapie

Tab.	Tabelle
TNM	Tumor-Node-Metastasis – Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TZ	Transitionalzone
UICC	Union International Contre le Cancer – Internationale Vereinigung gegen Krebs
vs.	versus (gegen)
WHO	World Health Organisation - Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

## 17. Literaturverzeichnis

1. Joniau, S.G., et al., *Complications and functional results of surgery for locally advanced prostate cancer*. Adv Urol., 2012. **2012**.
2. Loeb, S., et al., *Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer*. Urology., 2007. **69**.
3. Beyer, B., et al., *A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy*. Eur Urol., 2014. **66**.
4. Kumar, A., et al., *Safety of selective nerve sparing in high risk prostate cancer during robot-assisted radical prostatectomy*. J Robot Surg., 2017. **11**.
5. Quinlan, D.M., et al., *Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles*. J Urol., 1991. **145**.
6. Michl, U.H., et al., *Prediction of postoperative sexual function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy*. J Urol, 2006. **176**(1): p. 227-31.
7. Graefen, M., J. Walz, and H. Huland, *Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy*. Eur Urol., 2006. **49**.
8. Michl, U., et al., *Nerve-sparing surgery technique, not the preservation of the neurovascular bundles, leads to improved long-term continence rates after radical prostatectomy*. Eur Urol., 2016. **69**.
9. Steineck, G., et al., *Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery*. Eur Urol., 2015. **67**.
10. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S, et al. *EAU—ESTRO—ESUR—SIOG guidelines on prostate cancer*. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2020.
11. Schlomm, T., et al., *Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients*. Eur Urol., 2012. **62**.
12. Lavery, H.J., et al., *Nerve-sparing robotic prostatectomy in preoperatively high-risk patients is safe and efficacious*. Urol Oncol Semin Orig Investig., 2012. **30**.
13. Schünke M, S.E., Schumacher U et al., *Prometheus -Lernatlas der Anatomie. Topographische Anatomie der Prostata* Vol. 2, überarbeitete und erweiterte Auflage. 2009, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
14. Fisch, M. and F. Chun, *Hinmans Atlas der urologischen Chirurgie*. 2017: Elsevier Health Sciences.
15. Frotscher M, K.W., Schmitz F, *Taschenatlas Anatomie, Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane*. Vol. 12., aktualisierte Auflage. 2018, Stuttgart: Thieme.
16. McNeal, J.E., et al., *Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread*. Am J Surg Pathol, 1988. **12**(12): p. 897-906.
17. Gandaglia, G., et al., *Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019*. European Urology, 2019. **76**(2): p. 142-150.
18. Institut, R.K., *Zentrum für Krebsregisterdaten, Prostatakrebs*, [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html). 17.12.2019.

19. Barnes, B., et al., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2016, Robert Koch-Institut.
20. 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. 621-6.
21. Candas, B., et al., *Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer*. *Prostate*, 2000. **45**(1): p. 19-35.
22. 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. 1283-90.
23. SEMJONOW, A., et al., *Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer*. *British Journal of Urology*, 1994. **73**(5): p. 538-543.
24. 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.
25. Bratslavsky, G., et al., *PSA-related markers in the detection of prostate cancer and high-grade disease in the contemporary era with extended biopsy*. *Urol Oncol*, 2008. **26**(2): p. 166-70.
26. Lee, F., S.T. Torp-Pedersen, and D.B. Siders, *The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer*. *CA Cancer J Clin*, 1989. **39**(6): p. 337-60.
27. Stabile, A., et al., *Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions*. *Nat Rev Urol*, 2020. **17**(1): p. 41-61.
28. Aigner, F., et al., *Status of transrectal ultrasound imaging of the prostate*. *J Endourol*, 2010. **24**(5): p. 685-91.
29. Zhao, H.W., et al., *Contrast-enhanced transrectal ultrasound can reduce collection of unnecessary biopsies when diagnosing prostate cancer and is predictive of biochemical recurrence following a radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer*. *BMC Urol*, 2020. **20**(1): p. 100.
30. Brock, M., et al., *Comparison of real-time elastography with grey-scale ultrasonography for detection of organ-confined prostate cancer and extra capsular extension: a prospective analysis using whole mount sections after radical prostatectomy*. *BJU Int*, 2011. **108**(8 Pt 2): p. E217-22.
31. Zhang, M. and M. Liu, *[Clinical value for contrast-enhanced transrectal ultrasound in diagnosis of prostate cancer]*. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018. **43**(8): p. 882-885.
32. Applewhite, J.C., et al., *Transrectal ultrasound and biopsy in the early diagnosis of prostate cancer*. *Cancer Control*, 2001. **8**(2): p. 141-50.
33. Kasivisvanathan, V., et al., *MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(19): p. 1767-1777.
34. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom*. 2021. **Langversion 6.01**.
35. Westphalen, A.C. and A.B. Rosenkrantz, *Prostate imaging reporting and data system (PI-RADS): reflections on early experience with a standardized interpretation scheme for multiparametric prostate MRI*. *AJR Am J Roentgenol*, 2014. **202**(1): p. 121-3.
36. Wittekind, *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Vol. 8. 2017, Weinheim, Deutschland: Wiley-VCH Verlag GmbH et Co. KGaA.

37. Helpap, B., et al., *The Significance of Accurate Determination of Gleason Score for Therapeutic Options and Prognosis of Prostate Cancer*. *Pathol Oncol Res*, 2016. **22**(2): p. 349-56.
38. Epstein, J.I., 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. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era*. *Cancer*, 2002. **95**(2): p. 281-6.
40. Böhmer, D., et al., *Strahlen- und Hormontherapie des Prostatakarzinoms*. *Dtsch Arztebl International*, 2016. **113**(14): p. 235-241.
41. Alipour, R., A. Azad, and M.S. Hofman, *Guiding management of therapy in prostate cancer: time to switch from conventional imaging to PSMA PET? Ther Adv Med Oncol*, 2019. **11**: p. 1758835919876828.
42. Laviana, A.A. and J.C. Hu, *A comparison of the robotic-assisted versus retropubic radical prostatectomy*. *Minerva Urol Nefrol*, 2013. **65**(3): p. 161-70.
43. De Carlo, F., et al., *Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: surgical, oncological, and functional outcomes: a systematic review*. *Urol Int*, 2014. **93**(4): p. 373-83.
44. *EAU Guidelines*, in *Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021*.
45. Benchikh El Fegoun, A., et al., *[PSA and follow-up after treatment of prostate cancer]*. *Prog Urol*, 2008. **18**(3): p. 137-44.
46. Amling, C.L., et al., *Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?* *J Urol*, 2001. **165**(4): p. 1146-51.
47. Cookson, M.S., et al., *Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes*. *J Urol*, 2007. **177**(2): p. 540-5.
48. Roberts, S.G., et al., *PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer*. *Mayo Clin Proc*, 2001. **76**(6): p. 576-81.
49. Freedland, S.J., et al., *Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy*. *Jama*, 2005. **294**(4): p. 433-9.
50. Giesel, F.L., et al., *Detection Efficacy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy*. *J Nucl Med*, 2019. **60**(3): p. 362-368.
51. Pianou, N.K., et al., *More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using (18)F-PSMA PET/CT*. *Hell J Nucl Med*, 2019. **22**(1): p. 6-9.
52. Kimura, S., et al., *Prognostic Significance of Prostate-Specific Antigen Persistence after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(5).
53. Trock, B.J., et al., *Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy*. *Jama*, 2008. **299**(23): p. 2760-9.

54. Loeb, S., et al., *Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy*. Eur Urol, 2008. **54**(1): p. 88-94.
55. Stephenson, A.J., et al., *Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy*. J Clin Oncol, 2007. **25**(15): p. 2035-41.
56. Bianco, F.J., Jr., et al., *Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **62**(2): p. 448-53.
57. Chade, D.C., et al., *Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 961-71.
58. Pound, C.R., et al., *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy*. Jama, 1999. **281**(17): p. 1591-7.
59. Gandaglia, G., et al., *Robot-assisted radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection in patients with locally-advanced prostate cancer*. Eur Urol., 2017. **71**.
60. Budäus, L., et al., *Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy*. Eur Urol., 2009. **56**.
61. Preston MA, Breau RH, Lantz AG, Morash C, Gerridzen RG, Doucette S, et al. *The association between nerve sparing and a positive surgical margin during radical prostatectomy*. Urol Oncol Semin Orig Investig. 2015;33:18.e1–6.
62. Liss, M., K. Osann, and D. Ornstein, *Positive surgical margins during robotic radical prostatectomy: a contemporary analysis of risk factors*. BJU Int., 2008. **102**.
63. Røder, M.A., et al., *Risk of biochemical recurrence and positive surgical margins in patients with pT2 prostate cancer undergoing radical prostatectomy*. J Surg Oncol., 2014. **109**.
64. Zhang, L., et al., *Surgical margin status and its impact on prostate cancer prognosis after radical prostatectomy: a meta-analysis*. World J Urol., 2018. **36**.
65. Yossepowitch, O., et al., *Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences*. Eur Urol., 2009. **55**.
66. Graefen, M., et al., *A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy*. J Urol., 2001. **165**.
67. Palisaar, R.J., et al., *Influence of nerve-sparing (NS) procedure during radical prostatectomy (RP) on margin status and biochemical failure*. Eur Urol., 2005. **47**.

## 18. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich insbesondere Frau Prof. Dr. Tilki für die wissenschaftliche Betreuung als meine Doktormutter sowie die stetige Unterstützung während des gesamten Promotionsverfahrens danken.

Zudem möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Huland und Prof. Dr. Graefen dafür danken, dass ich die Möglichkeit zur Promotion an der Martini-Klinik bekommen habe.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Preisser für die wissenschaftliche Zusammenarbeit und Supervision der vorgelegten Arbeit.

Von Herzen danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Partnerin, denen ich diese Arbeit widme.

## 19. Lebenslauf

**Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.**

## 20. Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift: .....

